

Aus der
Klinik für Anaesthesiologie
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Professor Dr. med. Bernhard Zwißler

Entzündungsaktivität als Prädiktor einer erfolgreichen Extubation?

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Sebastian Maximilian Albrecht
aus
München

2018

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Professor Dr. med. Bernhard Zwißler

Mitberichterstatter: PD Dr. Johann Vogel

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Ludwig Ney

Dekan: Professor Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 18.10.2018

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	6
2	Fragestellung	8
3	Material und Methoden	9
3.1	Studiendesign und Patientenkollektiv	9
3.2	Studienprotokoll	10
3.3	Erfasste Parameter	11
3.3.1	<i>Patientendaten</i>	11
3.3.2	<i>Diagnosen & Scoringsysteme</i>	11
3.3.3	<i>Outcome-Parameter</i>	12
3.3.4	<i>Therapieparameter</i>	12
3.3.5	<i>Studienparameter</i>	12
3.4	Matching	13
3.4.1	<i>Matching-Parameter</i>	13
3.4.2	<i>Quantifizierung der Übereinstimmung zwischen Fall- und Kontrollpatienten</i>	14
3.4.3	<i>Auswahl der optimalen Paare</i>	14
3.5	Statistische Auswertung	14
4	Ergebnisse	16
4.1	Studienkollektiv	16
4.1.1	<i>Baseline-Daten</i>	16
4.1.2	<i>Klinisches Outcome und Verlauf</i>	17
4.2	Subgruppenanalyse: frühe vs. späte Reintubation	19
4.2.1	<i>Baseline-Daten</i>	20
4.2.2	<i>Klinisches Outcome und Verlauf</i>	21
4.3	Beatmungsparameter (RSBI, PEEP, p_{\max} und V_T) prae extubationem	21
4.3.1	<i>Vergleich Fall- vs. Kontrollgruppe</i>	21
4.3.2	<i>Vergleich frühe vs. späte Reintubation</i>	22
4.4	Atemfrequenz prä- und post extubationem	24
4.4.1	<i>Vergleich Fall- vs. Kontrollgruppe</i>	24
4.4.2	<i>Vergleich frühe vs. späte Reintubation</i>	25

4.5	Arterielle Blutgasanalyse (Horovitz-Quotient und pCO₂) prae und post extubationem	26
4.5.1	<i>Vergleich Fall- vs. Kontrollgruppe</i>	26
4.5.2	<i>Vergleich frühe vs. späte Reintubation</i>	27
4.6	Anwendung von NIV nach primärer Extubation	28
4.6.1	<i>Vergleich Fall- vs. Kontrollgruppe</i>	28
4.6.2	<i>Vergleich frühe vs. späte Reintubation</i>	29
4.7	Verlauf der Entzündungsparameter (CRP und Leukozytenzahl)	29
4.7.1	<i>Vergleich Fall- vs. Kontrollgruppe</i>	29
4.7.2	<i>Vergleich frühe vs. späte Reintubation</i>	30
4.8	Verlauf von Parametern des Sauerstoff-Transports	32
4.8.1	<i>Vergleich Fall- vs. Kontrollgruppe</i>	32
4.8.2	<i>Vergleich frühe vs. späte Reintubation</i>	33
5	Diskussion	35
5.1	Methodik des Matching	35
5.2	Ergebnisse	35
5.2.1	<i>Studienkollektiv</i>	35
5.2.2	<i>Beatmungsparameter vor Extubation</i>	37
5.2.3	<i>Atemmechanik und Gasaustausch nach Extubation</i>	39
5.2.4	<i>Nicht-invasive Beatmung nach Extubation</i>	41
5.2.5	<i>Inflammation: CRP und Leukozytenzahl</i>	42
5.2.6	<i>Parameter des Sauerstoff-Transports</i>	44
6	Zusammenfassung	47
7	Literaturverzeichnis	49
8	Anhang	53

Abkürzungen

APACHE II	Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II
BGA	Blutgasanalyse
CIED	Cardiac Implantable Electronic Devices
COPD	chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CRP	C-reaktives Protein
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
FiO ₂	inspiratorische Sauerstofffraktion
Hb	Hämoglobin
ICU	Intensive Care Unit
IL-6	Interleukin-6
NIV	nicht-invasive Ventilation
OSAS	obstruktives Schlaf-Apnoe-Syndrom
P _a O ₂	arterieller Sauerstoff-Partialdruck
P _a CO ₂	arterieller Kohlenstoffdioxid-Partialdruck
PCT	Procalcitonin
PEEP	positiv end-expiratorischer Druck
p _{max}	Beatmungsspitzendruck
RSBI	rapid shallow breathing index
SAPS II	Simplified Acute Physiology Score II
SMR	Standardized Mortality Ratio
STEMI	ST-Hebungsinfarkt
SVV	Schlagvolumenvarianz
VALI	ventilator-associated lung injury
V _T	Tidalvolumen

1 Einleitung

Die maschinelle Beatmung über einen längeren Zeitraum ist seit über 50 Jahren als lebensrettende, lebenserhaltende und therapeutische Maßnahme Kern der Intensivmedizin. Allerdings kann sie selbst mit schwerwiegenden Komplikationen assoziiert sein wie der Entwicklung eines Ventilator-Associated Lung Injury (VALI) oder einer nosokomialen Infektion. Dazu kommt die unter mechanischer Beatmung bereits früh einsetzende Atrophie der Atemmuskulatur [16].

Wegen dieser Risiken versucht man, eine unnötige Verlängerung der Beatmungsdauer zu vermeiden. Neben der Entwicklung der eigentlich zugrundeliegenden Beatmungsindikation und möglicher Komplikationen trägt auch die Entwöhnung von der Beatmung selbst (Weaning) zur Gesamtdauer der Respiratortherapie bei.

Die Extubation stellt einen entscheidenden Moment im Rahmen des Weanings dar, da zumindest konzeptionell zu diesem Zeitpunkt der Patient weder auf die maschinelle Unterstützung noch auf den künstlichen Luftweg mehr angewiesen sein darf. Eine Verzögerung der Extubation muss - wie eingangs dargestellt - möglichst vermieden werden. Andererseits ist eine möglicherweise erforderliche Reintubation nach zu früh erfolgter Extubation mit einer zehnfach gesteigerten Mortalität assoziiert im Vergleich mit Patienten, die primär erfolgreich extubiert werden konnten [49].

Um durch die Wahl des optimalen Extubationszeitpunktes gleichermaßen die Risiken einer prolongierten Ventilation als auch einer erforderlichen Reintubation zu minimieren, wurden verschiedene Extubationskriterien vorgeschlagen, untersucht und teilweise in Weaning-Protokollen etabliert. Zu den typischerweise berücksichtigten Kriterien zählen sowohl klinische Befunde als auch Parameter der Atemmechanik und des Gasaustausches (siehe Tabelle 1). Allerdings führt auch die konsequente Anwendung derartiger Protokolle im Rahmen kontrollierter Studien zu Reintubationsraten von 10 bis 20% [9, 28, 49, 50] oder (für bestimmte Patientenkollektive) sogar noch höher [2].

Qualitative Kriterien	Quantitative Kriterien
<ul style="list-style-type: none"> • Hustenstoß, Expektoration • Sekretmenge, -viskosität • Neurologischer Zustand • Hämodynamik 	<ul style="list-style-type: none"> • Rapid shallow breathing index (RSBI = $f V_T^{-1}$) • Compliance, rate, oxygenation, pressure-Index (CROP = $C_{dyn} P_{I\max} P_aO_2 P_AO_2^{-1} f^{-1}$) • Occlusion pressure ratio ($P_{0,1} MIP^{-1}$) • Integrative weaning index (IWI = $C_{st,rs} S_aO_2 f^{-1} V_T$)

Tabelle 1: Exemplarische Extubationsprädiktoren (nach [5, 8, 33, 38, 39, 53])

Häufig ist ursächlich oder zumindest zeitlich koinzident eine erhöhte systemische Entzündungsaktivität mit der Notwendigkeit einer invasiven Beatmung verknüpft. Hier sind sowohl primär pulmonale Inflammations- oder Infektionskrankheiten zu nennen (z.B. Pneumonie) als auch extrapulmonale Ursachen wie Trauma, Schock und Sepsis sowie große operative Eingriffe.

Diese mittelbare oder unmittelbare Verknüpfung einer Beatmungsindikation mit der Inflammationsaktivität wirft die Frage auf, ob nicht auch Erfolg oder Misserfolg einer Extubation mit der Entzündungsaktivität zusammenhängen. Während klinische Entzündungszeichen wie Tachykardie oder Tachypnoe als typische SIRS-Kriterien bei vielen der o.g. Weaning-Protokollen mitberücksichtigt werden, werden biochemische Entzündungsparameter (wie das C-reaktive Protein (CRP) oder die Leukozytenzahl) bei der Entscheidungsfindung bislang nicht berücksichtigt, obwohl sie im Rahmen des üblichen intensivmedizinischen Laborscreenings in der Regel zur Verfügung stehen.

Tatsächlich konnte für CRP bereits ein prädiktiver Wert im Hinblick auf andere (intensiv-) medizinische Fragestellungen, etwa hinsichtlich der Morbidität und Mortalität während [32] oder nach intensivmedizinischer Therapie [17, 20] bzw. des Langzeit-Outcomes [18] nachgewiesen werden.

2 Fragestellung

Ausgehend von den oben skizzierten hypothetischen Überlegungen zu einem potentiellen Zusammenhang der Entzündungsaktivität und dem Erfolg oder Misserfolg einer Extubation stellten wir uns in der vorliegenden Arbeit folgende Fragen:

- Gibt es einen Zusammenhang zwischen der Entzündungsaktivität bzw. deren Dynamik um den Zeitpunkt der Extubation und dem Erfolg oder Misserfolg der Extubation (definiert als Notwendigkeit einer Reintubation innerhalb von 3 Tagen post extubationem)?
- Kann ein derartiger möglicher Zusammenhang in der klinischen Praxis als Prädiktor einer erfolgreichen Extubation (oder frühzeitigen Reintubation) genutzt werden?

3 Material und Methoden

3.1 Studiendesign und Patientenkollektiv

Die genannten Fragen wurden am Kollektiv der von 2008 bis einschließlich 2012 auf der Intensivstation der Chirurgischen Klinik - Innenstadt des Klinikums der Universität München behandelten Patienten untersucht ($n=2516$). Das Studiendesign war als retrospektive Fall-Kontroll-Studie angelegt. Aus Sicht der Ethikkommission bestanden nach Schilderung des geplanten Vorgehens keine ethisch-rechtlichen Bedenken.

In einem ersten Schritt wurden anhand des klinischen Arbeitsplatzsystems des Klinikums der Universität München all jene Patienten identifiziert und in die Studie eingeschlossen, deren kumulative Beatmungsdauer mindestens 3 Tage betrug ($n=385$). (Abbildung 1 verdeutlicht schematisch die einzelnen Schritte bei der Auswahl der Studienpopulation.)

Von diesen Patienten wurden anschließend die elektronisch hinterlegten Intensivverlegungsberichte analysiert und auf folgende Ausschlusskriterien geprüft:

- Keine Extubation auf der Intensivstation
- Alter < 18 Jahre
- Keine ununterbrochene Beatmungsphase ≥ 3 Tage oder kein beatmungsfreies Intervall ≥ 7 Tage vor dem Untersuchungszeitraum
- Unzureichende Dokumentation

Von der Untersuchung ausgeschlossen wurden somit Patienten, die zwar auf der Station behandelt und maschinell beatmet wurden, aber wegen Verlegung ($n=56$) oder Tod ($n=56$) nicht extubiert wurden, minderjährig waren ($n=1$) oder die Kriterien zum zeitlichen Verlauf der Beatmung nicht erfüllten ($n=33$). Bei weiteren $n=53$ Patienten musste aufgrund unvollständiger oder widersprüchlicher Unterlagen von einem Einschluss in die Studienpopulation abgesehen werden.

Die verbleibenden Patienten ($n=186$) wurden nun einer der folgenden zwei Gruppen zugeordnet:

- Patienten, die innerhalb von 3 Tagen nach der primären Extubation reintubiert werden mussten und anschließend für mindestens weitere 24 Stunden auf die maschinelle Beatmung angewiesen waren (im Folgenden Fallgruppe genannt; $n=25$)
- Patienten, deren primäre Extubation erfolgreich war, definiert als beatmungsfreie Zeit von mindestens 7 Tagen nach der primären Extubation (Extubation erfolgreich; $n=161$)

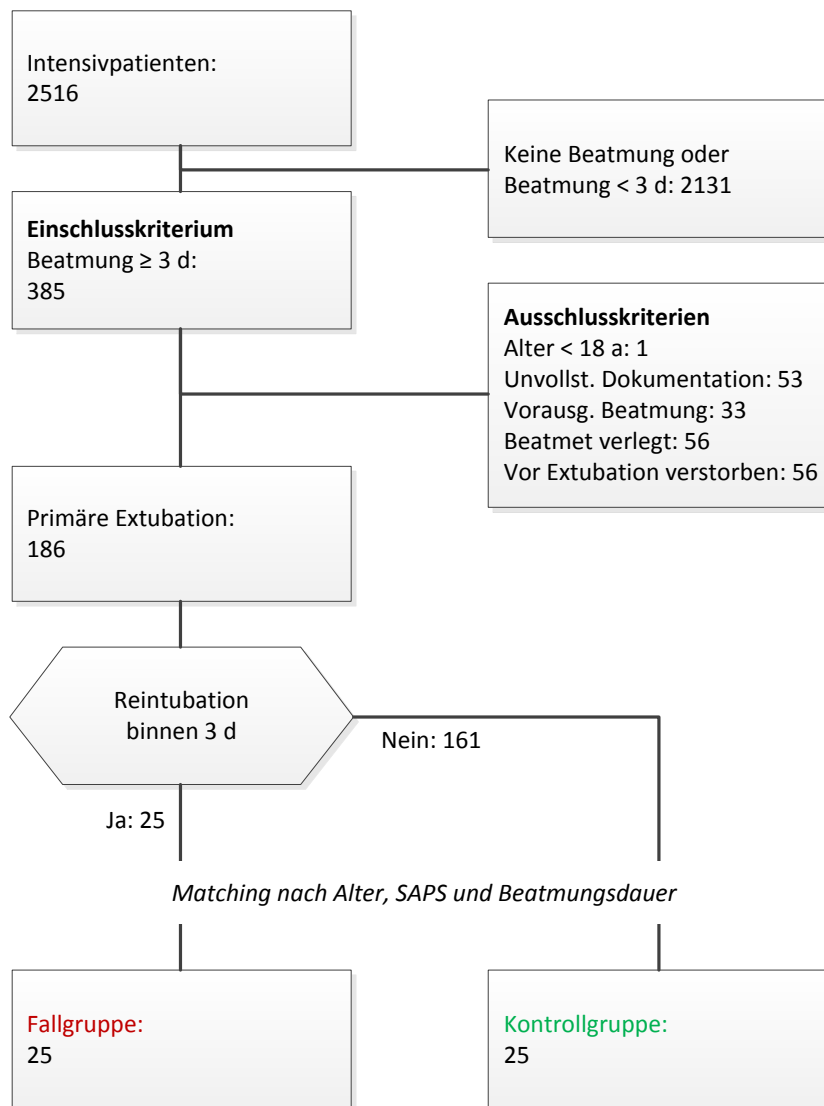


Abbildung 1: Ein- und Ausschlusskriterien, Überblick über das Studienkollektiv (siehe auch 4.1)

3.2 Studienprotokoll

Im Sinne der Fragestellung wurde die Auswertung der untersuchten Parameter auf den Zeitraum um die Extubation konzentriert. Die Entscheidung zur Extubation bzw. Reintubation wurde anhand einer umfassenden Einschätzung des klinischen Verlaufes und des aktuellen Patientenzustandes durch die diensthabenden Fachärzte der Intensivstation getroffen. Abbildung 2 zeigt schematisch den Ablauf des Studienprotokolls und die untersuchten Zeitpunkte:

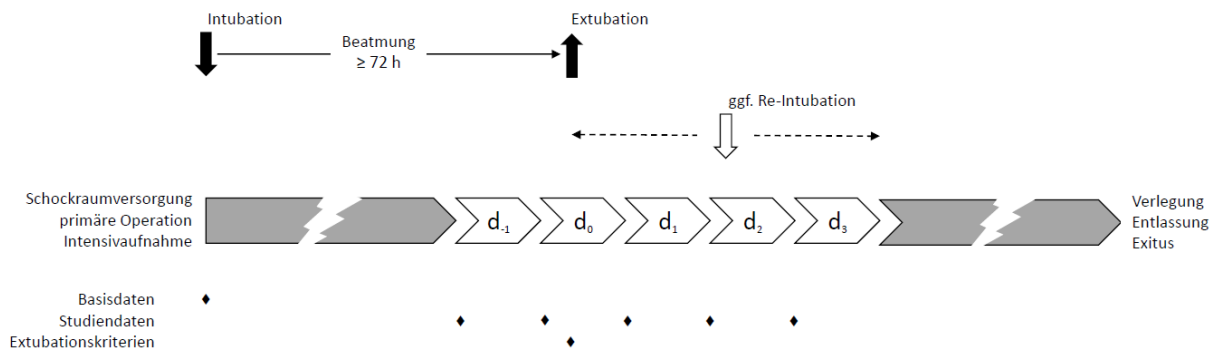


Abbildung 2: Schematischer Verlauf des Studienprotokolls

3.3 Erfasste Parameter

Folgende Quellen waren Ursprung aller erfassten Parameter:

- das elektronische Befundsystem des Klinikums (LAMP)
- die im klinikinternen Verzeichnis abgelegte digitale Arztbriefe
- die archivierten Patientenakten

Als primäres Identifikationsmerkmal bei der Suche diente die Fallnummer. Für die weiteren Analysen wurden die Daten in einer Microsoft Excel Tabelle abgelegt. Nach der Erfassung wurde zur Wahrung der Anonymität die Fallnummer gelöscht und auch darüber hinaus keine Daten gespeichert, die eine nachträgliche Identifikation der Patienten ermöglichen könnten (wie z.B. Name oder Geburtsdatum).

3.3.1 Patientendaten

Es wurde lediglich das Alter und Geschlecht der in die Studie eingeschlossenen Patienten gespeichert.

3.3.2 Diagnosen & Scoringssysteme

Die nachstehenden für die maschinelle Beatmung ursächlichen bzw. zu berücksichtigende Diagnosen wurden aufgenommen:

- Indikation für den Intensivaufenthalt (kategorisiert)
- Vorbestehende pulmonale Erkrankungen (kategorisiert)
- Vorbestehende kardiale Erkrankungen (kategorisiert)
- Erkrankungsschweregrad bei Intensivaufnahme (Scores: SAPS II und APACHE II)

Im Rahmen der Routinedokumentation auf der Intensivstation wurde täglich der SAPS II (Simplified Acute Physiology Score) [29] des Patienten bestimmt und dokumentiert. Der APACHE II Score (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation) [26] hingegen wurde nicht routinemäßig erhoben, sondern retrospektiv im Rahmen dieser Studie für den Tag der Intensivaufnahme anhand der Krankenakte bestimmt.

3.3.3 Outcome-Parameter

Als Outcomeparameter wurden erfasst:

- Krankenhausmortalität
- Anzahl der ohne invasive Beatmung überlebten Tage innerhalb von 28 Tagen nach primärer Extubation („*ventilator-free days 28*“, Vfd_{28})
- Anzahl der außerhalb der Intensivstation überlebten Tage innerhalb von 28 Tagen nach Intensivaufnahme („*ICU-free days 28*“)

Beatmungsfreie Tage (Vfd_{28}) wurden ab d_0 bis einschließlich dem 28. Tag post extubationem ermittelt; gezählt wurden alle Tage, an denen der Patient lebte und keine invasive maschinelle Beatmung benötigte. Verstarb der Patient innerhalb dieser 28 Tage, wurden die beatmungsfreien Tage definitionsgemäß mit „0“ gewertet [46]. Kurze Beatmungsphasen < 24h, die im Rahmen von Folgeeingriffen erforderlich waren, wurden nicht berücksichtigt.

Zudem wurde die *Standardized Mortality Ratio* (SMR) anhand der *expanded SAPS II* Werte [30] errechnet.

3.3.4 Therapieparameter

Aus den vollständigen Patientenunterlagen wurden zu jedem Patienten folgende intensivmedizinischen Verlaufsparemeter erhoben:

- Dauer der maschinellen Beatmung bis zur primären Extubation
- Anwendung von nicht-invasiver Ventilation (NIV) nach der primären Extubation (ja/nein)
- Reintubation binnen 3 Tagen (ja/nein)
 - Zeitpunkt bzw. Latenz der Reintubation (*nur Fallgruppe*)
 - Beatmungsdauer nach Reintubation (*nur Fallgruppe*)

3.3.5 Studienparameter

Folgende Parameter wurden zur Auswertung zu den Zeitpunkten d_{-1} bis d_3 (siehe Abbildung 2) erhoben:

- Beatmungsparameter vor der Extubation:
 - PEEP
 - Spitzendruck (p_{max})
 - inspiratorische Sauerstofffraktion (FiO_2)
 - Tidalvolumen (V_T)
- Atemfrequenz
- Rapid shallow breathing index (RSBI; vor Extubation) [*abgeleitet*]

- CRP-Serumkonzentration (CRP)
- Leukozytenzahl
- Hämoglobin-Konzentration (Hb)
- Arterielle Blutgasanalyse (Sauerstoff- (P_aO_2) und Kohlenstoffdioxid-Partialdruck (P_aCO_2))
- Oxygenierungsindex nach Horovitz *[abgeleitet]*
- Flüssigkeitsbilanz

Die Beatmungsparameter (einschließlich Atemfrequenz und RSBI) und Ergebnisse der Blutgasanalyse (BGA) wurden zum Zeitpunkt der jeweils ersten BGA des Tages erhoben, die Laborparameter (CRP, Leukozytenzahl und Hb) dem morgendlichen Routine-Labor entnommen und die Flüssigkeitsbilanz (retrospektiv über die jeweils letzten 24 Stunden) um 5 Uhr morgens bestimmt.

Die Laborparameter wurden vom Institut für Laboratoriumsmedizin des Klinikums bestimmt. Die Konzentration des C-reaktiven Proteins wurde aus dem Serum ermittelt, Leukozytenzahl und Hämoglobin (im Rahmen des kleinen Blutbildes) aus EDTA-Blut.

Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die Normalwerte der untersuchten Parameter:

	CRP [mg/dl]	Leukozyten [G/l]	Hämoglobin [g/dl]
männlich	≤ 0,5	3,90 - 9,80	13,5 - 17,5
weiblich		4,00 - 10,40	11,5 - 15,4

Tabelle 2: Referenzbereiche der Laborparameter (aus: Leistungsverzeichnis des Instituts für Laboratoriumsmedizin des Klinikums der Universität München)

Die Parameter des Gasaustausches (P_aO_2 und P_aCO_2) wurden im Rahmen der Blutgasanalyse mittels Point-of-Care Diagnostik auf der Intensivstation durchgeführt. Die Beatmungsparameter wurden von den Beatmungsgeräten (Servo i, Maquet, Rastatt) abgelesen. Die Atemfrequenz nach der Extubation wurde anhand der Atemzyklus-abhängigen Schwankung der Thoraximpedanz bestimmt (Philips MP 90, Philips, Hamburg)

3.4 Matching

3.4.1 *Matching-Parameter*

Im Sinne des Studiendesigns einer Fall-Kontroll-Studie wurde zu jedem Patienten der Fallgruppe ein in den folgenden Parametern möglichst ähnlicher Patient in die Kontrollgruppe ausgewählt:

- Alter zum Zeitpunkt der Aufnahme auf die Intensivstation
- Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) [29] bei Intensivaufnahme
- Beatmungsdauer (in Stunden) bis zur primären Extubation

3.4.2 Quantifizierung der Übereinstimmung zwischen Fall- und Kontrollpatienten

Hierzu wurde zunächst jeder Patient der Fallgruppe mit jedem erfolgreich extubierten Patienten verglichen. In jeder einzelnen dieser 4025 Kombinationen (25 Fälle und 161 erfolgreich extubierte Patienten) wurde für die drei genannten Parameter jeweils der Quotient aus dem Wert des Fall- und des möglichen Kontrollpatienten gebildet, dann logarithmiert und anschließend dessen Betrag berechnet. Die Höhe dieses damit vorzeichenunabhängigen Betrages kann als Maß der Übereinstimmung im jeweiligen Parameter betrachtet werden, wobei ein niedriger Betrag eine besonders hohe Übereinstimmung bedeutet. Abschließend wurde für jede Kombination die Summe M aus den Beträgen aller drei Parameter gebildet.

$$M = \left| \log \frac{Alter_F}{Alter_K} \right| + \left| \log \frac{SAPS_F}{SAPS_K} \right| + \left| \log \frac{BD_F}{BD_K} \right|$$

Formel 1: Matching-Abweichung M . BD: Beatmungsdauer; Index F: Fall-Patient (Reintubation erforderlich); Index K: Kontroll-Patient (Extubation primär erfolgreich)

Ein möglichst kleiner Wert dieser Matching-Abweichung M ist Ausdruck einer hohen Übereinstimmung in allen drei Parametern.

3.4.3 Auswahl der optimalen Paare

Von den so berechneten 4025 Matching-Abweichungen M wurde nun die niedrigste identifiziert und das dazugehörige Fall-Kontroll-Paar in die Auswertung einbezogen. Alle weiteren möglichen Paare dieses Fall- bzw. Kontrollpatienten-Paares wurden anschließend gelöscht. Zur Identifikation des nächstbesten „matched pair“ wurde abermals die niedrigste Matching-Abweichung in den verbliebenen Paaren gesucht.

Dieser Prozess wurde insgesamt 25-mal wiederholt, bis allen Fall-Patienten ein Kontroll-Patient gegenübergestellt war.

3.5 Statistische Auswertung

Die Auswertung erfolgte mit den Methoden der deskriptiven Statistik (Vierfelder-Tafel, relatives Risiko), dem *Fisher's Exact Test* sowie ggf. der Varianzanalyse.

Beim Vergleich der („gematchten“) Fall- und Kontrollgruppe bzw. von Werten des gleichen Patienten zu verschiedenen Zeitpunkten wurde nach Überprüfung der Normalverteilung (*Shapiro-Wilk-Test*) der *paired t-test* verwendet. Alternativ wurde für nicht normalverteilte Variablen der *Wilcoxon-Signed-Rank-Test* angewendet.

Analog wurden normalverteilte Messwerte der („ungematchten“) Subgruppen der früh bzw. spät reintubierten Patienten mit dem *t-test* verglichen. Waren sie nicht normalverteilt, wurde der *Mann-Whitney-U-Test* genutzt.

Beim Vergleich dichotomer Variablen (z.B. NIV ja/nein) wurde der *Fisher's Exact Test* verwendet.

Als akzeptierbare Wahrscheinlichkeit für Fehler I. Art (Signifikanzniveau) wurden 5% festgelegt.

Folgende Programme wurden zur Auswertung verwendet:

- Microsoft Excel 2010 (Microsoft, München)
- SigmaPlot, Software-Versionen 12 und 13 (Systat Software GmbH, Erkrath)
- IBM SPSS Statistics Version 24 (IBM, Stuttgart)
- Review Manager Version 5.2 (Cochrane Collaboration, London, UK)

4 Ergebnisse

4.1 Studienkollektiv

4.1.1 Baseline-Daten

Das Studienkollektiv umfasst nach Durchführung des beschriebenen Auswahlverfahrens 25 Patienten-Paare. In der folgenden Tabelle 3 sind die wichtigsten Charakteristika der beiden Gruppen zum Zeitpunkt der Intensiv-Aufnahme dargestellt (angegeben ist jeweils arithmetisches Mittel und Standardabweichung bzw. absolute und relative Häufigkeit). Außerdem ist die Gruppe aller erfolgreich extubierten Patienten mit den für das Matching relevanten Baseline-Charakteristika mitabgebildet.

	Fallgruppe (n=25)	Kontrollgruppe (n=25)	Extubation erfolgreich (n=161)
Alter [a] MW (SD)	65 (±17)	66 (±15)	58 (±18)
Männlich [n] (%)	17 (68)	13 (52)	100 (62)
SAPS II [Punkte] MW (SD)	33 (±14)	33 (±12)	29 (±13)
APACHE II [Punkte] MW (SD)	25 (±6) [#]	22 (±5)	
Beatmungsdauer bis zur primären Extubation			
- [h] MW (SD)	187 (±83)	185 (±86)	270 (±311)
- [d] MW (SD)	8 (±3)	8 (±4)	11 (±13)
- [h] Median	180	170	164
Vorerkrankungen			
- kardial [n] (%)	12 (48)	15 (60)	
- pulmonal [n] (%)	10 (40)	7 (28)	
Indikation Intensivaufenthalt			
- Chirurgisch/Notfall [n] (%)	12 (48)	15 (60)	
- Chirurgisch/Elektiv [n] (%)	8 (32)	6 (24)	
- nicht operativ [n] (%)	5 (20)	4 (16)	
Intensivmedizinische Leitdiagnosen			
- Trauma [n] (%)	6 (24)	7 (28)	
- Schwere Sepsis/Septischer Schock [n] (%)	1 (4)	3 (12)	

Tabelle 3: Charakteristika von Fall- und Kontrollgruppe, [#] p=0,006 vs. Kontrollgruppe

Die folgende Tabelle 4 gibt Auskunft über die festgestellten kardialen und pulmonalen Vorerkrankungen:

Kardiale Vorerkrankungen	Pulmonale Vorerkrankungen
<ul style="list-style-type: none"> • Vorhofflimmern (intermittierend oder chronisch) • Sick-Sinus-Syndrom • Kardiomyopathie (ischämisch oder dilatativ) • Koronare Herzkrankheit • Hypertensive Herzkrankheit • Aortenstenose (mittel- oder hochgradig) • Herzinsuffizienz (NYHA \geq II) • Implantierter Schrittmacher und/oder Defibrillator (CIED) • Akuter Myokardinfarkt (STEMI) • Endokarditis 	<ul style="list-style-type: none"> • COPD oder Lungenemphysem • Pneumonie • Pleuraerguss • Thoraxtrauma • Obstruktives Schlaf-Apnoe-Syndrom (OSAS) • Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)

Tabelle 4: Vorerkrankungen (kardial und pulmonal)

4.1.2 *Klinisches Outcome und Verlauf*

Tabelle 5 zeigt das klinisch relevante Outcome der in die Studie eingeschlossenen Patienten.

	Fallgruppe (n=25)	Kontrollgruppe (n=25)	Relatives Risiko/ Abweichung vs. Kontrollgruppe
Vfd ₂₈ [d] MW (SD)	7 (\pm 10) [#]	28 (\pm 1)	-21,0 [-24,5; -17,5]
ICU-free days 28 [d] MW (SD)	1 (\pm 4) [#]	11(\pm 7)	-10,0 [-13,2; -6,8]
Krankenhaus-Mortalität [n] (%)	7 (28) [§]	0 (0)	20,7 [1,1; 385,1]

Tabelle 5: Outcome-Parameter, [#] p<0,001 vs. Kontrollgruppe, [§] p=0,010 vs. Kontrollgruppe

In der folgenden Tabelle 6 wird die beobachtete Krankenhaus-Mortalität („*observed mortality*“) der im Modell (anhand des *expanded SAPS II*) prognostizierten Mortalität („*predicted mortality*“) gegenüber gestellt und zudem die *Standardized Mortality Ratio* (SMR) als Quotient der beiden angegeben [30].

	Fallgruppe (n=25)	Kontrollgruppe (n=25)	Gesamt (n=50)
Observed mortality %	28	0	14
Predicted mortality % MW (SD)	18 (19)	16 (16)	17 (18)
Standardized Mortality Ratio (SMR)	1,58	0	0,82

Tabelle 6: Standardized Mortality Ratio (SMR)

Um insbesondere die zeitliche Verteilung des Versterbens auf bzw. der Entlassungen von der Intensivstation graphisch zu verdeutlichen, sind im Folgenden noch die Kaplan-Meier-Kurven als Überlebensfunktionen der beiden Gruppen dargestellt (Abbildung 3).

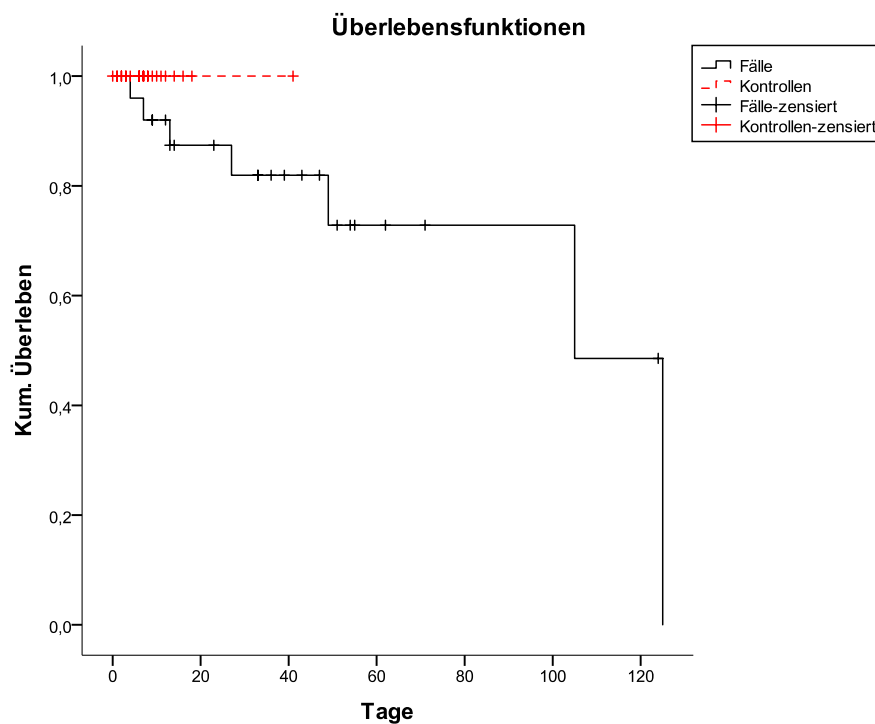


Abbildung 3: Überlebenszeitanalyse (Kaplan-Meier-Kurven) ab dem Tag der primären Extubation

In Abbildung 4 ist die Latenz zwischen Extubation und Reintubation (in Tagen) und die Anzahl der verbleibenden (also zum jeweiligen Zeitpunkt noch nicht bereits reintubierten) Patienten in der Fallgruppe dargestellt.

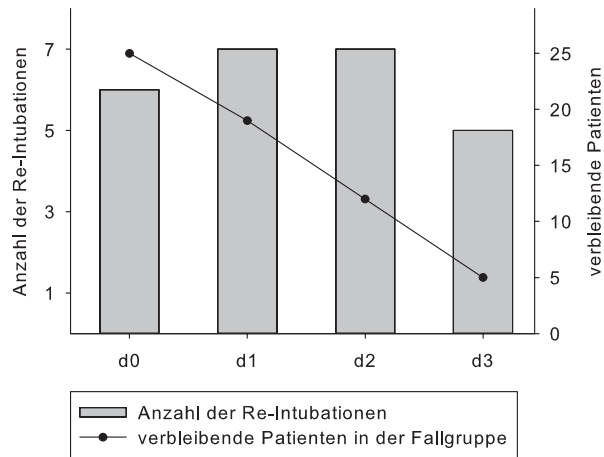


Abbildung 4: Latenz der Reintubationen und verbleibende Anzahl der Patienten

4.2 Subgruppenanalyse: frühe vs. späte Reintubation

Die über den gesamten betrachteten Zeitraum d_0 bis d_3 gleichmäßige Verteilung der Reintubationen warf die Frage auf, ob unterschiedliche Pathomechanismen die Reintubation notwendig machten. Darum wurde die Fallgruppe in eine Subgruppe mit früher (an d_0 oder d_1 ; $n=13$) und später Reintubation (an d_2 oder d_3 ; $n=12$) unterteilt.

4.2.1 Baseline-Daten

In der folgenden Übersicht (Tabelle 7) sind die Ausgangsdaten der beiden Subgruppen beschrieben:

	Frühe Reintubation (n=13)	Späte Reintubation (n=12)
Alter [a] MW (SD)	65 (±19)	65 (±15)
Männlich [n] (%)	9 (69)	8 (67)
SAPS II [Punkte] MW (SD)	37 (±17)	30 (±9)
APACHE II [Punkte] MW (SD)	27 (±6)	24 (±6)
Beatmungsdauer bis zur primären Extubation		
- [h] MW (SD)	212 (±95)	160 (±60)
- [d] MW (SD)	9 (±4)	7 (±3)
- [h] Median	221	162
Vorerkrankungen		
- kardial [n] (%)	7 (54)	5 (42)
- pulmonal [n] (%)	4 (31)	6 (50)
Indikation Intensivaufenthalt		
- Chirurgisch/Notfall [n] (%)	6 (46)	6 (50)
- Chirurgisch/Elektiv [n] (%)	4 (31)	4 (33)
- nicht operativ [n] (%)	3 (23)	2 (17)
Intensivmedizinische Leitdiagnosen		
- Trauma [n] (%)	3 (23)	3 (25)
- Schwere Sepsis/Septischer Schock [n] (%)	0 (0)	1 (8)

Tabelle 7: Charakteristika der Gruppen der frühen bzw. späten Reintubation

4.2.2 Klinisches Outcome und Verlauf

Tabelle 8 zeigt das klinisch relevante Outcome der früh bzw. spät reintubierten Patienten. Die Angabe einer *Standardized Mortality Ratio* erscheint bei der Subgruppenanalyse mit der notwendigerweise begrenzten Fallzahl nicht sinnvoll.

	Frühe Reintubation (n=13)	Späte Reintubation (n=12)	Relatives Risiko/Abweichung vs. späte Reintubation
Vfd ₂₈ [d] MW (SD)	8 (±11)	6(±9)	1,0 [-3,6; 5,6]
ICU-free days 28 [d] MW (SD)	1 (±3)	2 (±4)	-1,0 [-3,8; 1,8]
Krankenhaus-Mortalität [n] (%)	4 (31)	3 (25)	1,3 [0,2; 7,7]

Tabelle 8: Outcome-Parameter

4.3 Beatmungsparameter (RSBI, PEEP, p_{\max} und V_T) prae extubationem

Zunächst wurden die Gruppen auf eventuell verschiedene Entwicklungen hinsichtlich der Beatmungsparameter im Zeitraum vor der geplanten primären Extubation untersucht. Im allen folgenden Abbildungen dargestellt sind jeweils Mittelwert und Standardabweichung der entsprechenden (Sub-)Gruppe.

4.3.1 Vergleich Fall- vs. Kontrollgruppe

Im Folgenden sind die Verläufe des Tidalvolumens (V_T ; Abbildung 5) und davon abgeleitet des *rapid shallow breathing index* (RSBI, definiert als Quotient aus Atemfrequenz und Tidalvolumen; Abbildung 6) als wichtige Parameter der respiratorischen Funktion des Patienten und der maschinellen Beatmungsparameter PEEP (Abbildung 7) und Beatmungsspitzendruck p_{\max} (Abbildung 8) abgebildet.

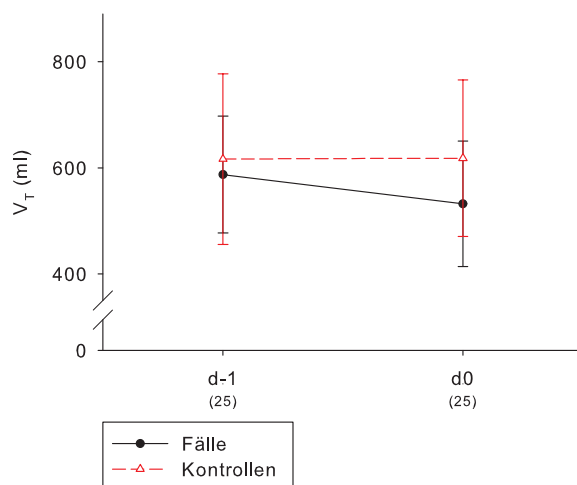


Abbildung 5: Tidalvolumen am Vortag und Tag der Extubation

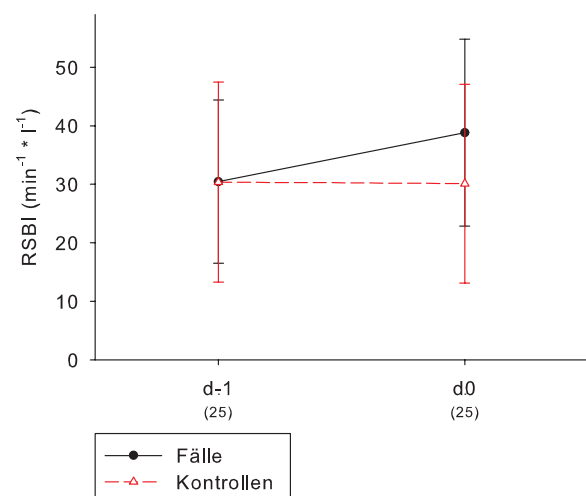


Abbildung 6: RSBI am Vortag und Tag der Extubation

Die Tidalvolumina am Vortag der Extubation (d_{-1}) liegen in beiden Gruppen annähernd gleich im Bereich von 600 ml. Am Tag der Extubation (d_0) ist das Tidalvolumen in der Fallgruppe signifikant abgefallen (587 bzw. 532 ml, $p=0,020$), in der Kontrollgruppe bleibt es stabil. Der Unterschied zwischen den betrachteten Gruppen ist nicht signifikant verschieden.

Beim RSBI sind die d_{-1} -Werte in beiden Gruppen ebenfalls nahezu identisch, der Wert der Kontrollgruppe bleibt an d_0 wiederum gleich, wohingegen in der Fallgruppe ein signifikanter Anstieg (30 bzw. 39 $\text{min}^{-1}\text{l}^{-1}$, $p=0,008$) zu verzeichnen ist. Zwischen den beiden Gruppen besteht erneut kein signifikanter Unterschied.

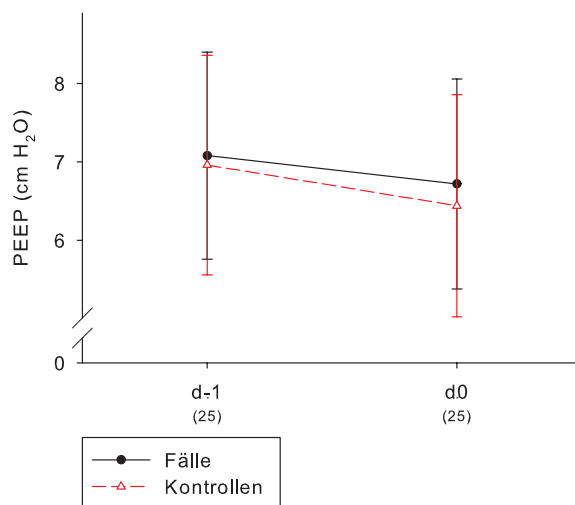


Abbildung 7: PEEP am Vortag und Tag der Extubation

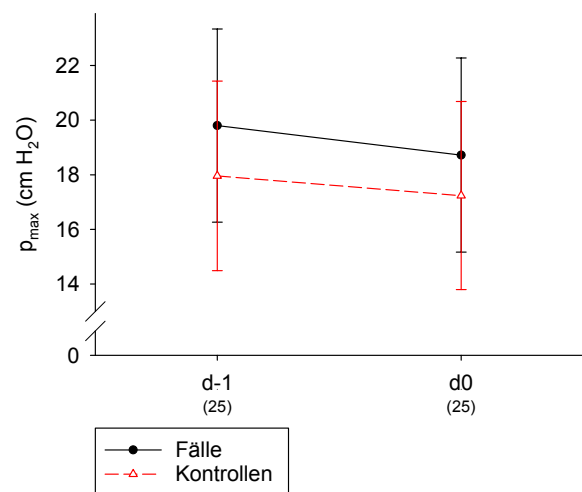


Abbildung 8: Beatmungsspitzenruck am Vortag und Tag der Extubation

Die durchschnittlichen Werte des positiv end-expiratorischen Drucks (PEEP) sind in beiden Gruppen zum Zeitpunkt der Extubation, sowie am Vortag jeweils nahezu identisch. In beiden Gruppen ist ein Negativtrend im Verlauf ersichtlich, der jedoch nur in der Kontrollgruppe signifikant ist (7 bzw. 6 cmH_2O , $p=0,027$).

Bei den Beatmungsspitzenrücken (p_{max}) ist dieser Trend ebenfalls in beiden Gruppen nahezu identisch zu erkennen, die Werte der Fallgruppe liegen tendenziell etwas höher, signifikante Unterschiede bestehen jedoch weder zwischen den betrachteten Zeitpunkten noch den Gruppen.

4.3.2 Vergleich frühe vs. späte Reintubation

Analog zu den vorangehenden Abbildungen sind im Folgenden die Verläufe für die genannten vier Parameter Tidalvolumen (Abbildung 9), RSBI (Abbildung 10), PEEP (Abbildung 11) und Beatmungsspitzenruck (Abbildung 12) im Vergleich zwischen den Subgruppen mit früher bzw. später Reintubation dargestellt.

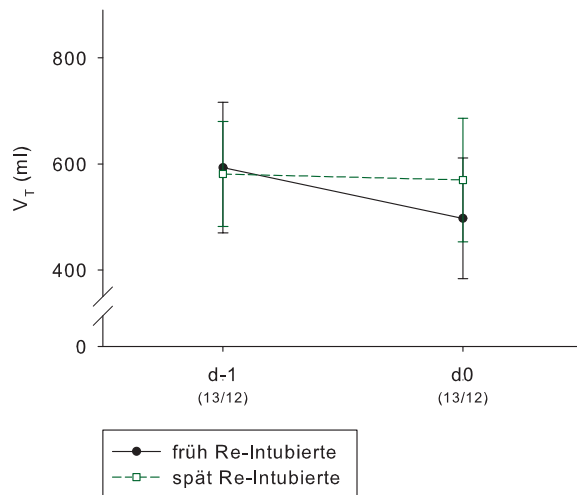


Abbildung 9: Tidalvolumen am Vortag und Tag der Extubation

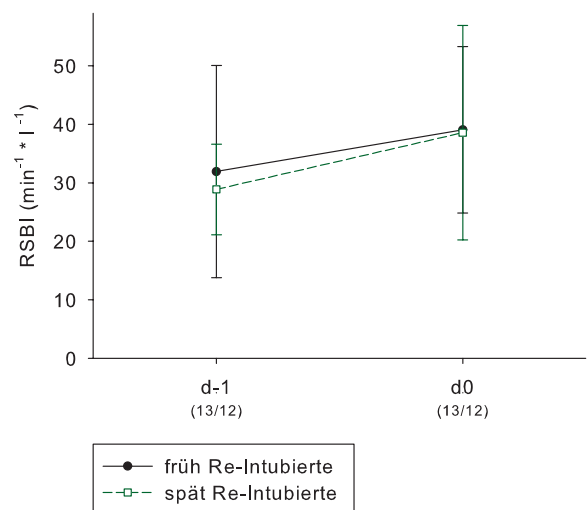


Abbildung 10: RSBI am Vortag und Tag der Extubation

Am Vortag der Extubation liegen die Tidalvolumina beider Gruppen im Bereich von 600 ml. In der Gruppe mit später Reintubation bleibt dieser Wert am nächsten Tag bestehen, bei den früh Reintubierten fällt er signifikant ab (593 bzw. 497 ml, $p=0,007$). Die Subgruppen unterscheiden sich zu den beiden Untersuchungszeitpunkten nicht signifikant.

Bei den reintubierten Patienten hatte sich im Studienkollektiv eine signifikante Zunahme des RSBI zwischen d₋₁ und d₀ abgezeichnet (vgl. Abbildung 6). Dieser Trend scheint gleichermaßen bei den früh wie spät reintubierten Patienten erkennbar, statistisch signifikant ist der Anstieg nur in der Gruppe mit später Reintubation (29 bzw. 39, $p=0,043$). Signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen bestehen nicht.

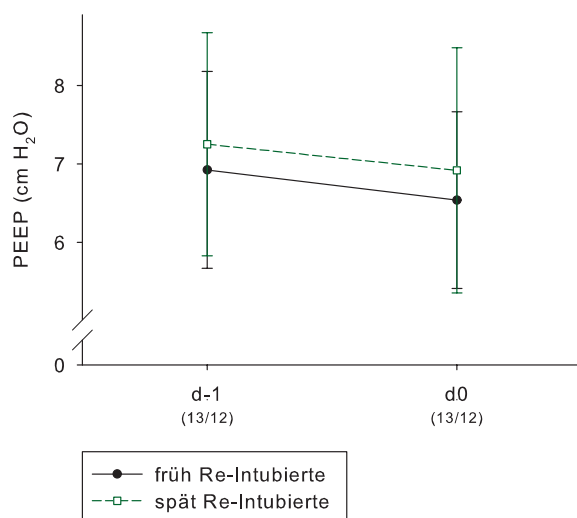


Abbildung 11: PEEP am Vortag und Tag der Extubation

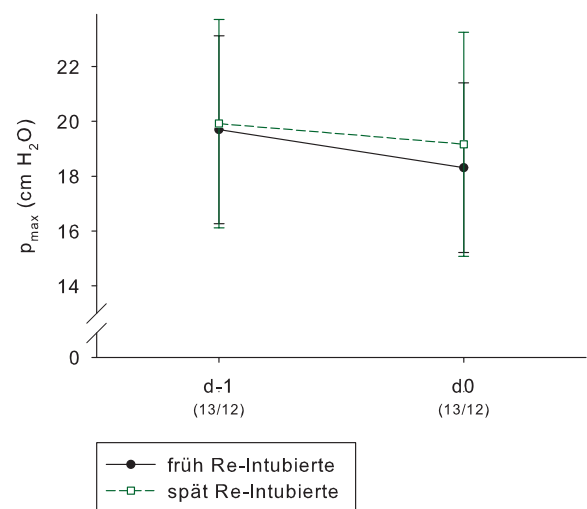


Abbildung 12: Beatmungsspitzenndruck am Vortag und Tag der Extubation

Abbildung 11 zeigt analog zum Vergleich zwischen Fall- und Kontrollgruppe einen leichten Negativtrend beim PEEP sowohl in der Gruppe der früh als auch der spät Reintubierten. Die spät Reintubierten liegen im Mittel an beiden Tagen etwas höher, signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen bzw. den verschiedenen Zeitpunkten bestehen nicht.

Beim Vergleich der Beatmungsspitzendrücke (Abbildung 12) sind ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede zu erkennen.

4.4 Atemfrequenz prä- und post extubationem

Bei der Untersuchung aller folgenden Parameter in den Vergleichen zwischen Fall- und Kontrollgruppe sind jeweils zwei verschiedene Darstellungen zu unterscheiden:

- Zuerst werden analog zum bisherigen Vorgehen jeweils die Mittelwerte und Standardabweichungen aller Patienten einer Gruppe dargestellt.
- Zusätzlich werden in einer weiteren Darstellung nur Werte in die Berechnung miteinbezogen, wenn der entsprechende Patient zu diesem Zeitpunkt nicht bereits wieder reintubiert war: es wurden also für d_1 alle Patienten aus der Berechnung ausgeschlossen, die bereits an d_0 reintubiert wurden, entsprechend an d_2 alle an d_0 oder d_1 Reintubierten bzw. an d_3 alle an d_0 , d_1 oder d_2 Reintubierten. Hierbei wurden notwendigerweise auch die jeweiligen Werte des entsprechenden Patienten aus der Kontrollgruppe ausgeschlossen. Die Anzahl der zum jeweiligen Zeitpunkt in der Auswertung verbliebenen Fall-Kontroll-Paare ist jeweils in Klammern angegeben („*subjects at risk*“).
- Bei der Subgruppenanalyse wurde in Anbetracht der bereits geringen Gruppengrößen auf die Darstellung mit Ausschluss der reintubierten Patienten verzichtet.

4.4.1 Vergleich Fall- vs. Kontrollgruppe

Beim Vergleich der Atemfrequenzen (Abbildung 13) fällt auf, dass ausgehend von annähernd gleichen Ausgangswerten an d_{-1} die Fallgruppe früher und deutlicher ansteigt als die Kontrollgruppe. Ab d_2 zeigen beide Gruppen wieder ähnliche Werte, da der Trend in der Fallgruppe rückläufig ist. Signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen bestehen allerdings zu keinem Zeitpunkt. Ebenso bleiben die Veränderungen innerhalb einer Gruppe vor Extubation (zwischen d_{-1} und d_0) nicht signifikant.

Ohne die Reintubierten zeigt sich in Abbildung 14 ein ähnlicher Verlauf in beiden Gruppen wie zuvor beschrieben. Der einzige signifikante Unterschied zwischen beiden Gruppen besteht zum Zeitpunkt d_1 (25 vs. 20 min^{-1} , $p=0,046$).

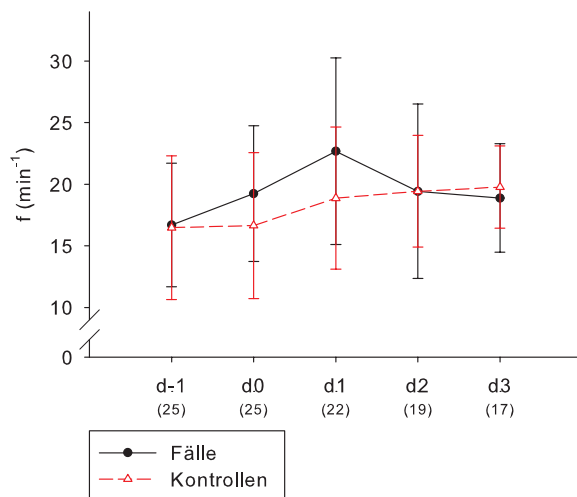


Abbildung 13: Verlauf der Atemfrequenz

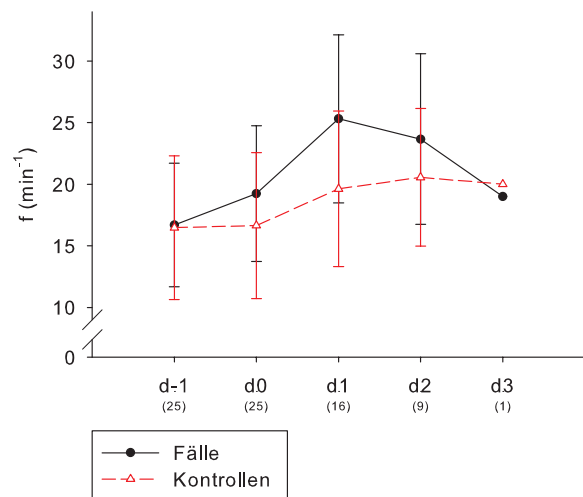


Abbildung 14: Verlauf der Atemfrequenz (nach Ausschluss der bereits Reintubierten)

4.4.2 Vergleich frühe vs. späte Reintubation

In Abbildung 15 zeigt sich zwischen d_{-1} und d_1 eine steigende Atemfrequenz bei den früh und spät Reintubierten. Dieser Anstieg ist bei den spät reintubierten Patienten früher und deutlicher ausgeprägt, so dass bereits der Anstieg zwischen d_{-1} und d_0 (also vor Extubation) signifikant ist (16 bzw. 21 min^{-1} , $p=0,035$). Nach d_2 fällt die Atemfrequenz schließlich wieder. Im Gegensatz dazu bleibt die Atemfrequenz bei den früh Reintubierten vor Extubation annähernd konstant (17 bzw. 18 min^{-1}), um erst nach Extubation anzusteigen und anschließend (nach erfolgter Reintubation) bereits zwischen d_1 und d_2 wieder abzufallen. Der einzig signifikante Unterschied zwischen den beiden Gruppen besteht zum Zeitpunkt d_2 (16 vs. 24 min^{-1} , $p=0,009$).

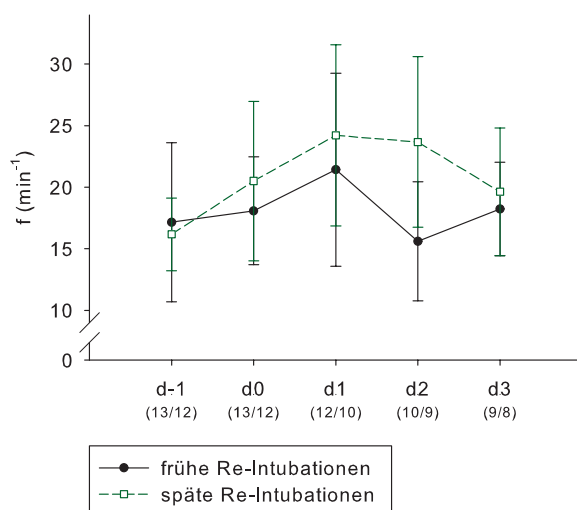


Abbildung 15: Verlauf der Atemfrequenz

4.5 Arterielle Blutgasanalyse (Horovitz-Quotient und $p\text{CO}_2$) prae und post extubationem

4.5.1 Vergleich Fall- vs. Kontrollgruppe

Abbildung 16 und Abbildung 17 zeigen beide ähnlich den Verlauf des Oxygenierungsindex nach Horovitz (Quotient aus arteriell gemessenem Sauerstoff-Partialdruck $p_a\text{O}_2$ und inspiratorischer Sauerstofffraktion FiO_2) im Untersuchungszeitraum. Die Kontrollgruppe bleibt während des gesamten Untersuchungszeitraums auf einem annähernd konstanten Niveau um 300 bis 350 mmHg, während die Fallgruppe nach Extubation ab d_1 auf niedrigere Werte abfällt. Beim Vergleich ohne Ausschluss der bereits reintubierten Patienten (Abbildung 16) bestehen zu den Zeitpunkten d_1 (267 vs. 314 mmHg, $p=0,033$) und d_3 (284 vs. 346 mmHg, $p=0,005$) signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen.

Werden die Reintubierten ausgeschlossen bestehen keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen (Abbildung 17). Auffällig ist jedoch auch hier die Dynamik zwischen Tag d_0 und d_1 . Während die Kontrollgruppe hier annähernd konstant (um 300 mmHg) verläuft, ist bei den Fällen ein signifikanter Abfall zu erkennen (322 bzw. 256 mmHg, $p=0,002$).

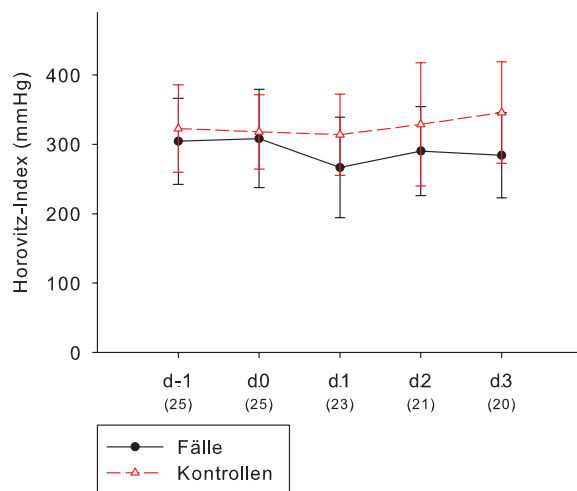


Abbildung 16: Verlauf des Oxygenierungsindex nach Horovitz

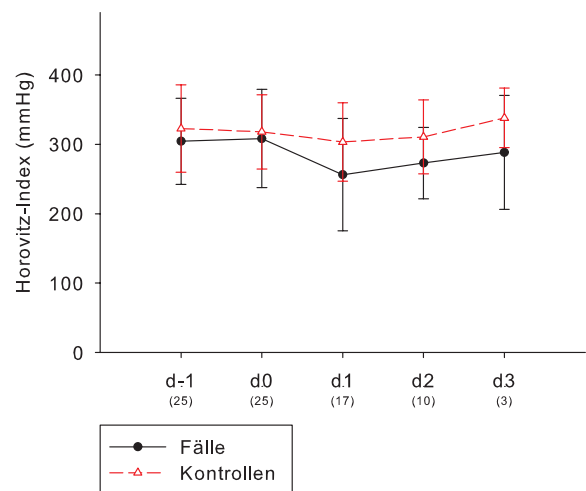


Abbildung 17: Verlauf des Oxygenierungsindex nach Horovitz (nach Ausschluss der bereits Reintubierten)

Abbildung 18 und Abbildung 19 zeigen die gemessenen CO_2 -Partialdrücke. Ihre Verläufe sind bei Ausschluss der Reintubierten (Abbildung 19) in beiden Gruppen annähernd gleich, nämlich ausgehend von stabilen Werten um 40 mmHg an d_{-1} und d_0 hin zu einem Abfall bis d_2 , um anschließend wieder etwas anzusteigen. Zwischen beiden Gruppen bestehen einzig in der Darstellung ohne Ausschluss der Reintubierten (Abbildung 18) zum Zeitpunkt d_3 ein signifikanter Unterschied (37 vs. 32 mmHg, $p=0,005$).

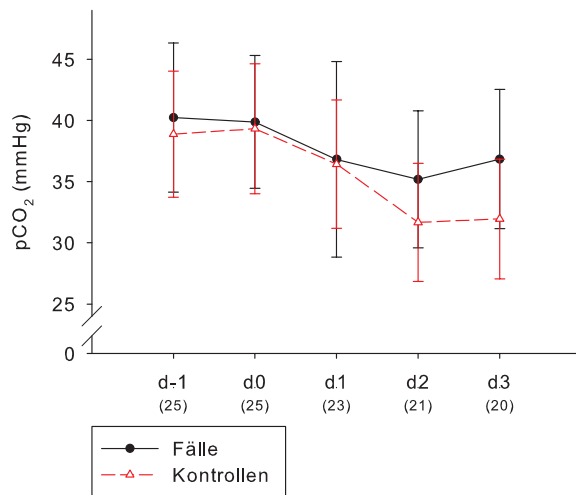


Abbildung 18: Verlauf des arteriellen CO₂-Partialdrucks

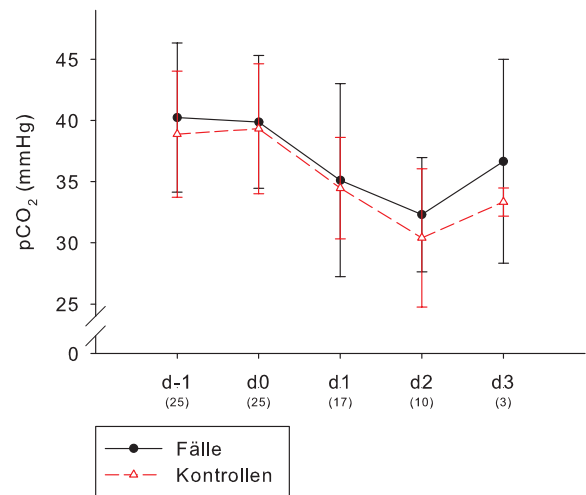


Abbildung 19: Verlauf des arteriellen CO₂-Partialdrucks (nach Ausschluss der bereits Reintubierten)

4.5.2 Vergleich frühe vs. späte Reintubation

Abbildung 20 zeigt den Verlauf des Horovitz-Quotienten innerhalb der Gruppe der früh bzw. spät Reintubierten. Wie beim Vergleich Fall- vs. Kontrollgruppe (Abbildung 16 und Abbildung 17) ist hier das Abfallen am ersten Tag post extubationem zu erkennen, wobei die Unterschiede zwischen d₀ und d₁ in beiden Subgruppen nicht signifikant werden. Im weiteren Verlauf (d₁ bis d₃) zeigt sich eine signifikante Verbesserung des Oxygenierungsindex bei den früh Reintubierten (267 bzw. 318 mmHg, $p=0,004$) im Gegensatz zum gleichbleibend schlechten Verlauf (um 250 mmHg) bei den spät Reintubierten, der zu einem signifikanten Unterschied zwischen den beiden Subgruppen an d₃ führt (318 vs. 251 mmHg, $p=0,011$).

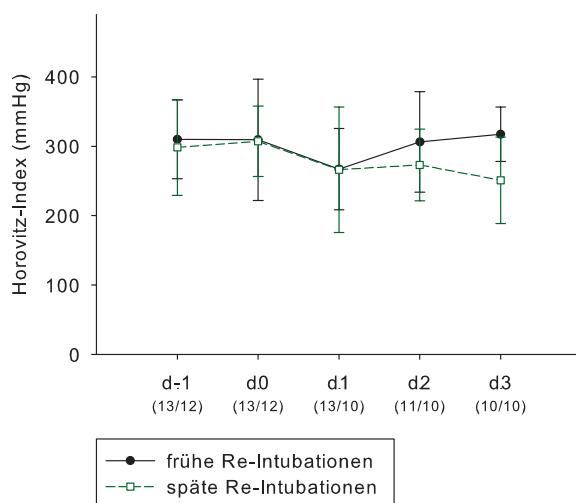


Abbildung 20: Verlauf des Oxygenierungsindex nach Horovitz

Analog zur Darstellung für Fall- und Kontrollgruppe zuvor (Abbildung 18) zeigt sich in der folgenden Abbildung 21 in beiden Gruppen ein negativer Trend der CO₂-Partialdrücke bis d₂. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Subgruppen besteht nur zum Zeitpunkt d₂ (38 vs. 32 mmHg, $p=0,020$).

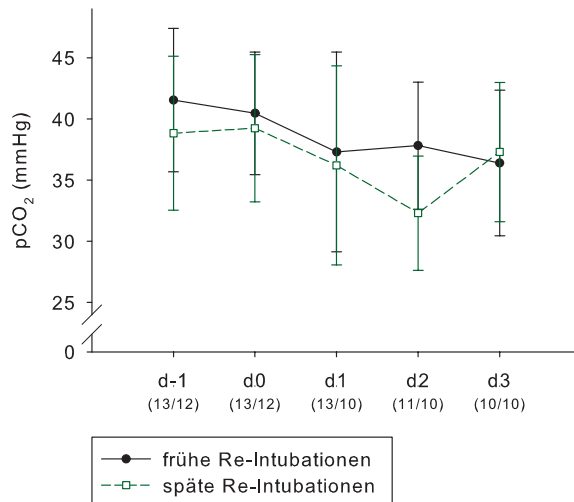


Abbildung 21: Verlauf des arteriellen CO₂-Partialdrucks

4.6 Anwendung von NIV nach primärer Extubation

Einige Patienten wurden im Untersuchungszeitraum nach der Extubation intermittierend nicht-invasiv (z.B. über Mund-Nasen-Maske) beatmet („non-invasive ventilation“, NIV), um einen ausreichenden pulmonalen Gasaustausch zu gewährleisten bzw. einer Hyperkapnie mit möglicherweise folgender erneuter respiratorischer Insuffizienz vorzubeugen. Es wurden alle Patienten gewertet, bei denen NIV im Untersuchungszeitraum nach Extubation (also zwischen d₀ und d₃) mindestens einmal zur Anwendung kam.

Im Folgenden sind die Häufigkeiten der Anwendung von NIV in der Gegenüberstellung von Fall- und Kontrollgruppe (Tabelle 9) bzw. von früh und spät reintubierten Patienten (Tabelle 10) dargestellt.

4.6.1 Vergleich Fall- vs. Kontrollgruppe

	Fallgruppe (n=25)	Kontrollgruppe (n=25)
NIV n (%)	22 (88) [#]	7 (28)

Tabelle 9: NIV, [#] $p<0,001$ vs. Kontrollgruppe

4.6.2 Vergleich frühe vs. späte Reintubation

	Frühe Reintubation (n=13)	Späte Reintubation (n=12)
NIV n (%)	11 (85)	11 (92)

Tabelle 10: NIV

4.7 Verlauf der Entzündungsparameter (CRP und Leukozytenzahl)

Im Folgenden wird die Dynamik der laborchemisch gemessenen Entzündungsparameter im untersuchten Zeitraum beschrieben.

4.7.1 Vergleich Fall- vs. Kontrollgruppe

Die folgende Abbildung 22 zeigt den Verlauf der CRP Serum-Konzentration über die fünf Untersuchungstage. Sowohl in der Fall- (13 bzw. 10 mg/dl, $p=0,001$), wie auch der Kontrollgruppe (12 bzw. 10 mg/dl, $p=0,036$) fällt die Konzentration vor Extubation zwischen d_{-1} und d_0 signifikant ab. Anschließend besteht in der Fallgruppe ein (nicht signifikanter) Positivtrend, die Kontrollen fallen (nicht signifikant) weiter ab. Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen bestehen zu keinem Zeitpunkt des Untersuchungszeitraumes.

Abbildung 23 beschreibt den gleichen Sachverhalt, wie in den vorhergehenden Kapiteln beschrieben, wurden in dieser Darstellung jedoch die bereits reintubierten Patienten ausgeschlossen. Auch hier verhält sich der Verlauf der CRP Serum-Konzentration in beiden Gruppen nahezu identisch, signifikante Unterschiede existieren hier ebenfalls nicht.

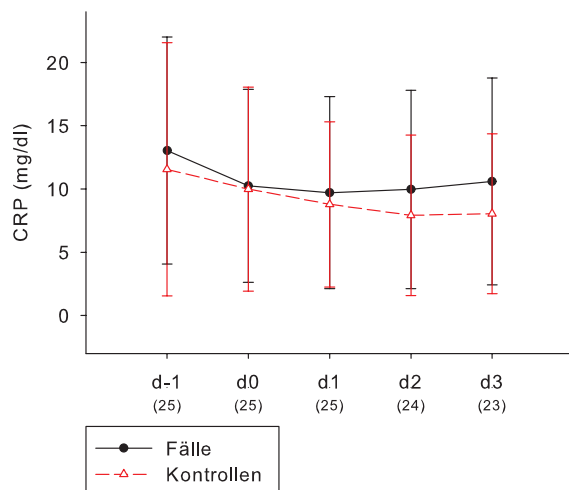


Abbildung 22: Verlauf der Serum CRP-Konzentration

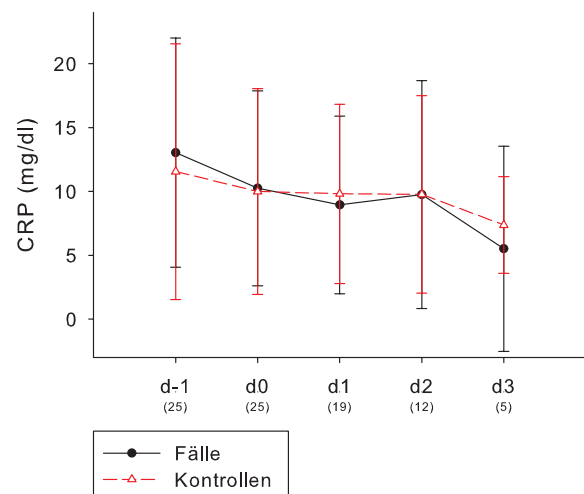


Abbildung 23: Verlauf der Serum CRP-Konzentration (ohne bereits Reintubierte)

In Abbildung 24 wird die Entwicklung der Leukozytenzahl im Untersuchungszeitraum dargestellt. Statistisch bedeutsame Unterschiede bestehen zu keinem Untersuchungszeitpunkt. Einem von d₋₁ bis d₃ gleichbleibenden Verlauf der Leukozytenzahl bei den Kontrollen, steht ein leicht ansteigender (nicht signifikanter) Trend im Zeitraum ab d₁ bei den Fällen gegenüber. In der Auswertung mit Ausschluss der bereits reintubierten Patienten (Abbildung 25) ist der Verlauf ähnlich, lediglich zum Zeitpunkt d₃ wird der Unterschied zwischen den Gruppen hier signifikant (18 vs. 6,7 G/l, $p=0,033$).

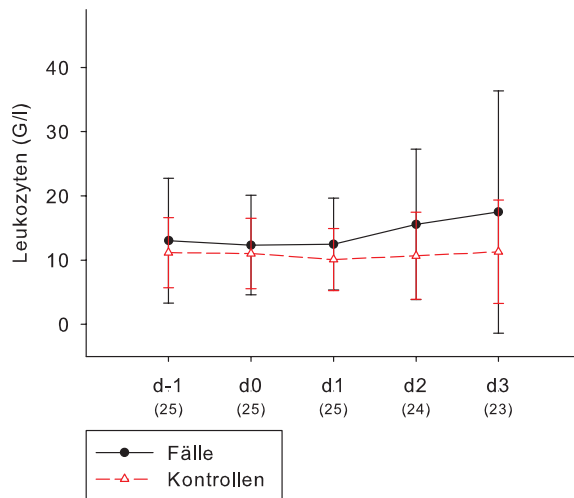


Abbildung 24: Verlauf der Leukozytenzahl

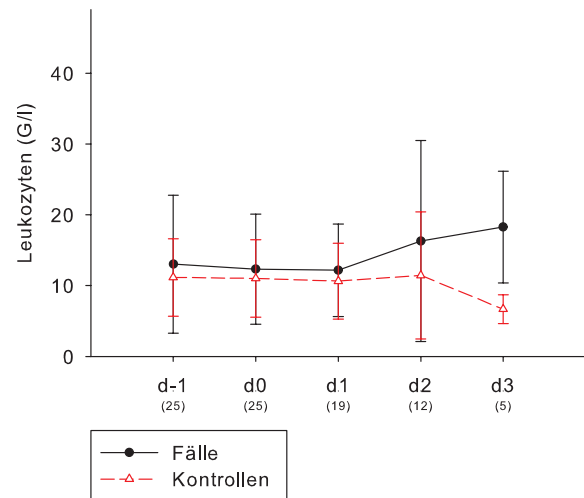


Abbildung 25: Verlauf der Leukozytenzahl (ohne bereits Reintubierte)

4.7.2 Vergleich frühe vs. späte Reintubation

Ausgehend von signifikant verschiedenen Ausgangswerten an d₋₁ (16 vs. 9 mg/dl, $p=0,043$) gleichen sich die CRP-Konzentrationen der beiden Subgruppen im Untersuchungszeitraum zunehmend an bis sie an d₂ und d₃ nahezu identisch sind (Abbildung 26). Der zuvor für Fall- und Kontrollgruppe beschriebene signifikante Abfall zwischen d₋₁ und d₀ besteht hier nur für die Subgruppe der früh reintubierten Patienten (16 bzw. 13 mg/dl, $p=0,011$).

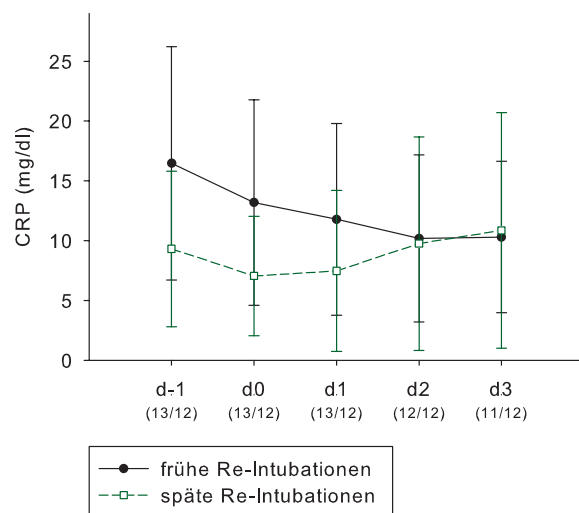


Abbildung 26: Verlauf der Serum CRP-Konzentration

Bei der Betrachtung des Verlaufs der Leukozytenzahlen der Subgruppen in Abbildung 27 bestehen - wie schon bei der Betrachtung aller Patienten von Fall- und Kontrollgruppe - keine signifikanten Unterschiede.

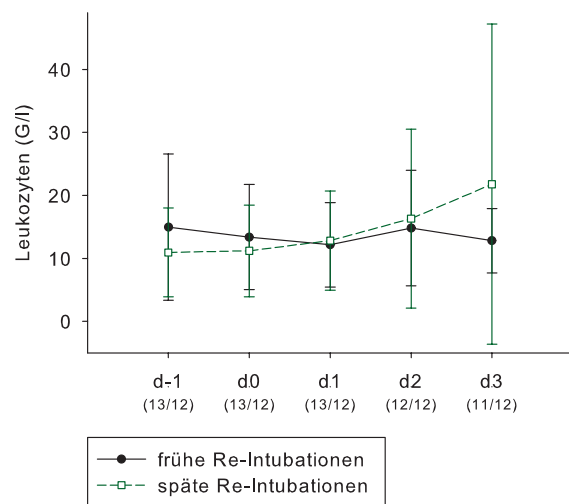


Abbildung 27: Verlauf der Leukotytenzahl

4.8 Verlauf von Parametern des Sauerstoff-Transports

4.8.1 Vergleich Fall- vs. Kontrollgruppe

In den folgenden Darstellungen sind die Hämoglobin-Konzentrationen (Hb) der Patienten aus dem Routine-Labor am Morgen des jeweiligen Untersuchungstags dargestellt. Die Hb-Werte lagen im Mittel jederzeit über 8 g/dl. Am Vortag der Extubation (d_{-1}) hatten die Patienten der Kontrollgruppe jedoch signifikant höhere Hb-Werte (8,5 vs. 9,0 g/dl, $p=0,019$). Durch einen signifikanten Anstieg (Median 8,3 bzw. 8,9 g/dl, $p=0,008$) der Fallgruppe (d_{-1} bis d_3) und einem stabilen Verlauf in der Kontrollgruppe (um 9 g/dl) gleichen sich die Werte beider Gruppen bis d_3 aneinander an (Abbildung 28).

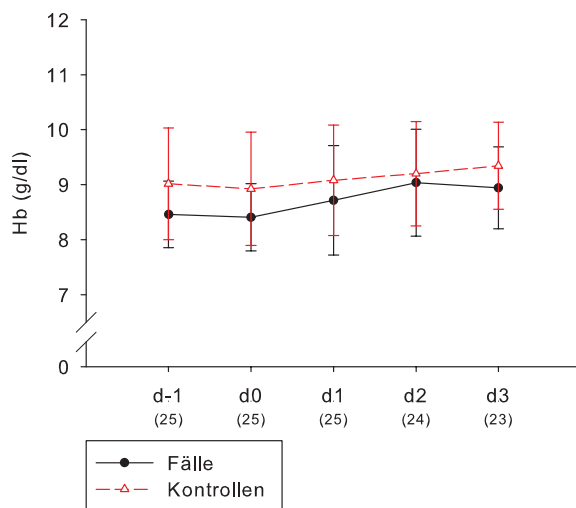


Abbildung 28: Verlauf der Hämoglobin-Konzentration

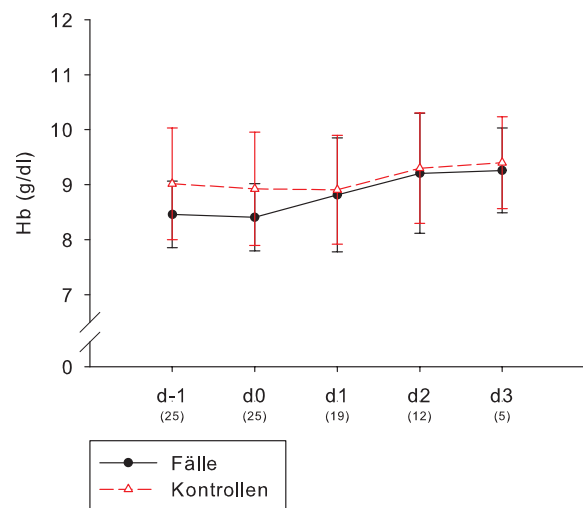


Abbildung 29: Verlauf der Hämoglobin-Konzentration (ohne bereits Reintubierte)

In den beiden folgenden Abbildungen wird die (täglich jeweils um 5 Uhr morgens retrospektiv über die letzten 24 Stunden bestimmte) Flüssigkeitsbilanz der Patienten dargestellt. Zwischen d_{-1} und d_2 ist ein in beiden Gruppen sehr ähnlicher Verlauf zu erkennen. Nach einer zunächst leichten Positivbilanz, stellt sich die Bilanz an d_1 in beiden Gruppen negativer dar. Das Abfallen zwischen d_0 und d_1 ist in der Darstellung aller Patienten (Abbildung 30) nur für die Kontrollgruppe signifikant (518 bzw. -287 ml, $p=0,013$), werden die Reintubierten ausgeschlossen (Abbildung 31) ist besteht nur für die Fallgruppe ein signifikanter Abfall (472 bzw. -407 ml, $p=0,003$). In der Folge normalisiert sich dies in der Fallgruppe wieder, in der Kontrollgruppe herrschen an d_3 abermals Negativbilanzen. Signifikant verschiedene Werte zwischen den Gruppen bestehen nur in der Darstellung aller Patienten (Abbildung 30) zum Zeitpunkt d_3 (646 vs. -701 ml, $p<0,001$).

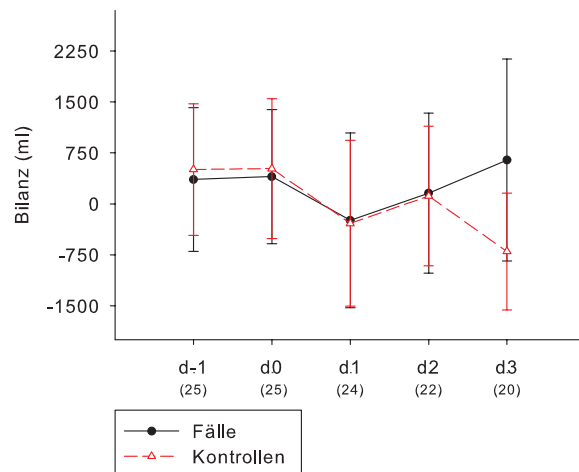


Abbildung 30: Verlauf der täglichen Bilanz

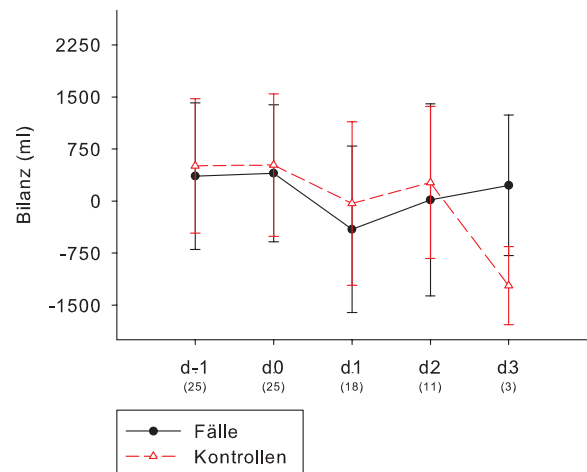


Abbildung 31: Verlauf der täglichen Bilanz (ohne bereits Reintubierte)

4.8.2 Vergleich frühe vs. späte Reintubation

Der Vergleich der Hämoglobin-Werte der beiden Subgruppen (Abbildung 32) zeigt keine signifikanten Unterschiede zwischen diesen. Allerdings zeigt der Verlauf über den gesamten Untersuchungszeitraum (d₋₁ bis d₃) einen signifikanten Anstieg für die Gruppe der spät reintubierten Patienten (8,4 bzw. 9,1 g/dl, $p < 0,001$), wohingegen die früh Reintubierten ohne signifikante Veränderung bleiben (um 8,5 g/dl).

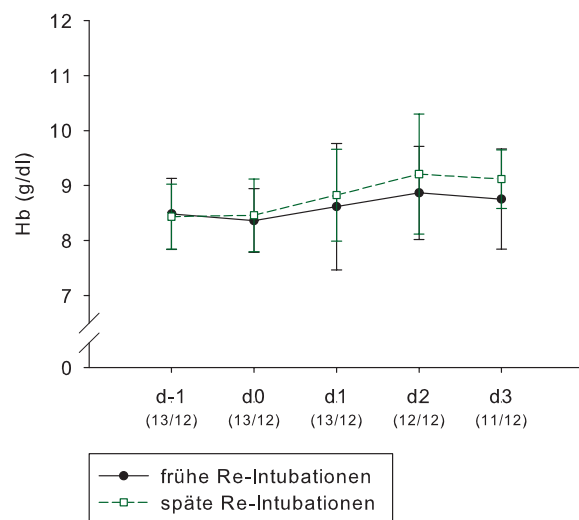


Abbildung 32: Verlauf der Hämoglobin-Konzentration

In der Subgruppen-Darstellung Abbildung 33 der täglichen Bilanz zeigt einen der Fallgruppe (vgl. Abbildung 30) sehr ähnlichen Verlauf, ohne dass signifikante Unterschiede zwischen den frühen und späten Reintubationen bestehen. Das zuvor beschriebene signifikante Abfallen zwischen d_0 und d_1 ist hier nur für die Subgruppe mit später Reintubation zutreffend (633 bzw. -507 ml, $p=0,012$).

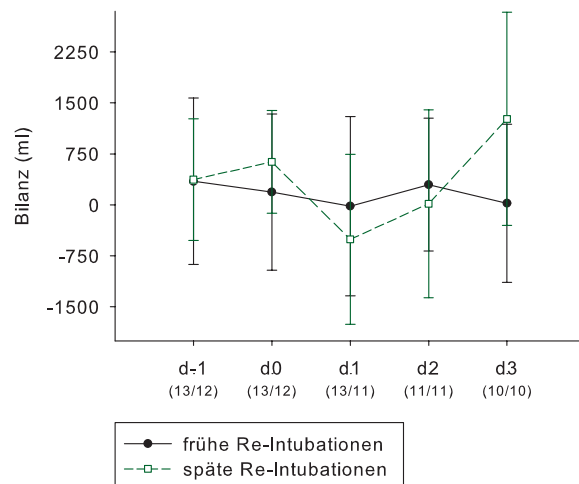


Abbildung 33: Verlauf der täglichen Bilanz

5 Diskussion

5.1 Methodik des Matching

Wie in Tabelle 3 ersichtlich, erwies sich das mit dem Ziel zwei möglichst vergleichbare Gruppen zu generieren angewandte Verfahren als sehr erfolgreich. In den drei vorher bestimmten Parametern - Alter, Beatmungsdauer bis zur primären Extubation und SAPS II Score bei Intensivaufnahme - waren keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen festzustellen.

5.2 Ergebnisse

5.2.1 Studienkollektiv

Bei der vergleichenden Betrachtung der Fallgruppe gegenüber allen erfolgreich extubierten Patienten (vgl. Tabelle 3) meint man zunächst bereits aus der Literatur bekannte negative Extubationsprädiktoren zu erkennen, so wurde z.B. in zahlreichen Studien für ältere Patienten ein erhöhtes Risiko des Extubationsversagens beschreiben [2, 3, 12, 28, 49]. Der Unterschied der in dieser Untersuchung betrachteten Kollektive (65 vs. 58 Jahre) erreicht jedoch nicht das geforderte Signifikanzniveau von 5%.

Ebenso sind die Unterschiede hinsichtlich des Geschlechts und des SAPS II Scores zwischen der Fallgruppe und allen erfolgreich Extubierten nicht signifikant, wenngleich auch hier in der Literatur Korrelationen mit dem Erfolg bzw. Misserfolg einer Extubation hergestellt werden konnten [2, 3, 28].

Ein Vergleich des APACHE II Scores dieser beiden Gruppen wurde nicht durchgeführt, da dieser im Gegensatz zum SAPS II nicht routinemäßig bei allen Patienten erfasst, sondern nur retrospektiv anhand der Intensivakte für die Fall- und „gematchte“ Kontroll-Gruppe berechnet wurde. Wenn der APACHE II Score der in der Literatur wohl weiter verbreitete und untersuchte ist, so konnten mittlerweile ebenbürtige Prognosen bzgl. der Mortalität durch den SAPS II Score gezeigt werden [15, 31].

Zunächst paradox scheint der Vergleich der Beatmungsdauern dieser beiden Gruppen (187 h vs. 270 h). Bekanntermaßen [8, 48] ist eine längere Beatmungsdauer mit einem geringeren Erfolg des Weanings assoziiert. Bei genauerer Betrachtung der Verteilung der Beatmungsdauern der Patienten wird ersichtlich, dass die Mittelwerte der beiden Gruppen aufgrund von wenigen extrem lang beatmeten Patienten zu Ungunsten des Gesamtkollektivs verzerrt werden. Ein Vergleich der Mediane bestätigt den erwarteten Sachverhalt, im Median war die Fallgruppe zwar tendenziell länger beatmet (164 h vs. 180 h), ein signifikanter Unterschied besteht jedoch nicht.

Kurz zusammengefasst unterscheidet sich die Fallgruppe in den genannten und bekannten Risikofaktoren für ein Extubationsversagen nicht signifikant von allen erfolgreich extubierten Patienten. Trends zu höherem Alter bzw. SAPS II Score und einem gehäuftem Auftreten bei Männern bestehen, vermutlich limitiert die geringe Größe des Studienkollektivs signifikante Unterschiede.

Die Inzidenz der Reintubationen im Studienkollektiv liegt mit 13% (25 von 186 Patienten) in dem aus der Literatur zu erwartenden Bereich zwischen 10 und 20% [6, 9, 12, 28, 49, 50].

Beim Vergleich von Fall- und „gematchter“ Kontrollgruppe bestehen keine signifikanten Unterschiede in den Matching-Kriterien (Alter, SAPS II und primärer Beatmungsdauer, vgl. 5.1). Gleiches gilt für Geschlecht, Vorerkrankungen, Indikation des Intensivaufenthalts und Leitdiagnosen. Auffällig ist jedoch ein signifikanter Unterschied des APACHE II Scores (Tabelle 3). Dies verwundert, da einerseits für beide Scores mittlerweile gleichwertige klinische Wertigkeiten in der Literatur beschrieben sind (s.o.) und andererseits auch der Vergleich aller hier vorhandenen SAPS II und APACHE II Paare (insgesamt 50 Patienten aus Fall- und Kontrollgruppe) eine positive Korrelation zeigt (Pearson $r=0,541$, $p<0,01$). Dies entspricht in der Einteilung nach Brosius einer mittleren Korrelation. Insofern muss diese Diskrepanz wohl auf die verschiedenen Berechnungsmethoden der Scores und das insgesamt kleine Studienkollektiv zurückgeführt werden. Auch unter Berücksichtigung der sehr ähnlichen prognostizierten Mortalitäten (nach *expanded SAPS II*, vgl. Tabelle 6) ist somit ein systematischer Fehler durch unterschiedlich „kranke“ Patienten unwahrscheinlich.

Nach den guten Übereinstimmungen (vgl. Tabelle 3) in den genannten Charakteristika von Fall- und Kontrollgruppe sind die Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich der wichtigsten Outcome-Parameter (Tabelle 5) umso deutlicher. Dies bestätigt die bekannten weitreichenden Folgen einer fehlgeschlagenen Extubation, wie erhöhte Mortalität [10, 49], längere kumulative Beatmungsdauer [48, 49] (entsprechend geringere Vfd_{28}), sowie längeren Intensivaufenthalt [10, 49]. In der Darstellung der Überlebensfunktionen (Kaplan-Meier-Kurven, Abbildung 3) wird außerdem deutlich, dass es sich beim Versterben nicht um eine zeitlich unmittelbare Folge im Rahmen der missglückten Extubation bzw. Reintubation, sondern vielmehr um eine generell erhöhte Mortalität nach fehlgeschlagener Extubation im weiteren intensivmedizinischen Verlauf handelt.

Auch die Standardized Mortality Ratio (SMR, Tabelle 6) verdeutlicht den Sachverhalt nochmals. Die Gesamtsterblichkeit liegt mit 0,82 unterhalb von 1, ist also niedriger, als anhand der (patho-)physiologischen und anamnestischen Parameter zu erwarten wäre. Dieses gute Ergebnis ist auf die Gruppe der Kontrollen zurückzuführen, in der kein Patient verstarb. In der Gruppe der reintubierten Patienten (Fälle) herrscht mit einer SMR von 1,58 eine merklich erhöhtes Mortalitätsrisiko, was die „Gefährlichkeit“ der Situation/Konstellation einer erforderlichen Reintubation unterstreicht. Dies gilt umso mehr, als sich die Ausgangsbedingungen zwischen Fällen und Kontrollen hinsichtlich der

Predicted Mortality bei sehr großen Standardabweichungen nicht unterscheiden ($18 \pm 19\%$ vs. $16 \pm 16\%$).

Aus Abbildung 4 wird ersichtlich, dass die Reintubationen gleichmäßig im gesamten definierten Zeitraum von drei Tagen verteilt stattfanden. Es stellte sich daher die Frage, ob nicht verschiedene Pathomechanismen für diese Verteilung verantwortlich sind. Dies soll im Folgenden mit der differenzierten Betrachtung zweier Subgruppen mit früher (d_0 und d_1) bzw. später (d_2 und d_3) Reintubation untersucht werden.

Hierbei ergibt sich - bei zugegebenermaßen kleinen Subgruppen - für keinen der untersuchten (und zuvor genannten) Parameter der Patientencharakteristika bzw. des Outcomes ein signifikanter Unterschied zwischen der Subgruppe der früh bzw. spät Reintubierten.

5.2.2 Beatmungsparameter vor Extubation

Die vor Extubation gemessenen Beatmungsparameter Tidalvolumen und (davon abgeleitet) RSBI liegen in beiden Gruppen auf vergleichbarem Niveau (siehe Abbildung 5 und Abbildung 6). Tidalvolumina um 500 bis 600 ml entsprechen den Normwerten für normalgewichtige Patienten. Der abnehmende Trend bei den Patienten der Fallgruppe ist statistisch signifikant, der Unterschied zwischen den Gruppen an den beiden Tagen jedoch nicht.

Bei der Betrachtung des RSBI verhält es sich analog. Der einzige statistisch signifikante Unterschied besteht bei der Fallgruppe in der Zunahme des RSBI zwischen d_{-1} und d_0 ; zwischen den Gruppen bestehen keine signifikanten Unterschiede. Bei der Einordnung der hier gemessenen Werte von etwa 30 bis 40 $\text{min}^{-1}\text{l}^{-1}$ muss allerdings beachtet werden, dass die hier angegebenen Werte für Tidalvolumen und davon abgeleitet für den RSBI nicht im „klassischen“ Sinne, wie von Yang und Tobin beschrieben am T-Stück, sondern am Respirator mit geringem PEEP, niedriger Druckunterstützung und inspiratorischer Sauerstofffraktion bestimmt wurden [23]. Der in der Literatur vielfach beschriebene „cut-off“ von 105 $\text{min}^{-1}\text{l}^{-1}$ ist in diesem Fall (mit unterstützter Spontanatmung) wohl zu hoch angesetzt [38, 53], Zhang schlägt in seiner Studie von 2014 einen Wert von 75 $\text{min}^{-1}\text{l}^{-1}$ für Patienten mit druckunterstützter Beatmung vor [54]. Auch nach dieser Einordnung liegen die hier gemessenen RSBI-Werte weit darunter. Damit zeichnete sich anhand des RSBI bei keinem der Patienten bereits zum Zeitpunkt der Extubationsentscheidung ein Hinweis auf ein zu erwartendes Extubationsversagen ab.

Interessant ist in diesem Zusammenhang der Vergleich der beiden gerade genannten Parameter in der Subgruppen-Analyse: der zuvor beschriebene Abfall des Tidalvolumens zwischen d_{-1} und d_0 in der Fallgruppe ist der Gruppe der früh Reintubierten zuzuschreiben, bei den spät reintubierten Patienten bleibt der Wert ähnlich stabil wie in der Kontrollgruppe (Abbildung 9). Dennoch steigt der RSBI in

beiden Subgruppen an, statistisch signifikant sogar nur in der Gruppe der spät Reintubierten (Abbildung 10). Dieses auf den ersten Blick widersprüchliche Verhalten kann durch einen stärkeren Anstieg der Atemfrequenz in der letztgenannten Gruppe erklärt werden (vgl. Abbildung 15). Möglicherweise liegt hier auch ein wichtiger pathophysiologischer Unterschied zwischen den beiden betrachteten Subgruppen: während es bei den Patienten mit früher Reintubation (an d_0 bzw. d_1) zu einer zügigen Verschlechterung der respiratorischen Situation mit Notwendigkeit der erneuten invasiven Beatmung kommt, konnte in der anderen Subgruppe dies noch länger (bis d_2 bzw. d_3) durch erhöhte Atemarbeit (Atemfrequenzsteigerung) kompensiert werden.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass im hier untersuchten Kollektiv sowohl der als Extubationsprädiktor bekannte Parameter RSBI, als auch die Tidalvolumina und Atemfrequenzen in ihren Absolutwerten keinen Hinweis auf ein Extubationsversagen geben konnten. Ob aus der Dynamik der Werte vom Vortag auf den Tag der Extubation evtl. ein prädiktiver Nutzen abgeleitet werden kann, müsste in einem größeren Kollektiv weiter untersucht werden. Für den kurzfristigen Verlauf des RSBI während eines Spontanatemversuchs konnte in der Literatur jedenfalls bereits ein prädiktiver Wert gezeigt werden [23].

Bei der Beurteilung der Dynamik der Tidalvolumina ist außerdem noch anzumerken, dass die hier gemessenen Tidalvolumina nach der Definition der dynamischen Compliance der Lunge direkt proportional ($C_{dyn} \Delta P = V_T$) zum maschinellen Beatmungsdruck ($\Delta P = p_{max} - PEEP$) sind und damit von den gewählten Beatmungseinstellungen (p_{max} und PEEP) abhängig waren. Um in Zukunft einen möglicherweise prädiktiven Wert aus diesem Verlauf der Tidalvolumina abzuleiten, müsste dies bei identischen Beatmungseinstellungen geschehen, was - wie im Folgenden beschrieben - in dieser Studie nicht zutreffend war.

Bei der Betrachtung der Beatmungsdrücke zeigt sich beim PEEP (vgl. Abbildung 7) in der Kontrollgruppe eine signifikante Reduktion zum Vortag, in der Fallgruppe ist dieser Trend nicht signifikant. Zwischen beiden Gruppen ist zu beiden Zeitpunkten kein Unterschied auszumachen. Zu beachten ist weiterhin, dass es sich beim PEEP vornehmlich um einen von außen vorgegebenen (also nicht vom Patienten beeinflussten) Wert handelt. Die Reduktion in der Fallgruppe kann somit allenfalls als ein vom behandelten Arzt beeinflusster Surrogatparameter gelten; zudem dürfte der hier festgestellte signifikante Unterschied von nur 1 cmH₂O klinisch allenfalls marginal relevant sein.

Auch der Vergleich der Subgruppen (Abbildung 11) zeigt hierzu keine nennenswerten Unterschiede. Früh- und spät Reintubierte verhalten sich annähernd identisch. Die in allen Darstellungen gezeigten Absolutwerte um 7 cmH₂O stimmen mit dem z.B. in der gemeinsamen Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin zum prolongierten Weaning empfohlenen Wert von maximal 8 cmH₂O überein [47].

Die gemessenen Spitzendrücke (vgl. Abbildung 8 und Abbildung 12) zwischen etwa 17 und 20 cmH₂O zeigen im Tagesvergleich einen allenfalls gering negativen Trend, signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen (also Fall- bzw. Kontrollgruppe, sowie früh- bzw. spät Reintubierte) bzw. Zeitpunkten bestehen nicht. Bezogen auf die eben genannte Leitlinie, die zum genannten PEEP von 8 cmH₂O eine maximale Druckunterstützung von 7 cmH₂O empfiehlt, lagen diese Werte allerdings etwas darüber.

5.2.3 Atemmechanik und Gasaustausch nach Extubation

Bei den im Folgenden durchgeführten Vergleichen der Studienparameter zwischen Fall- und Kontrollgruppe vor und nach der primären Extubation wurden die beiden verschiedenen (unter 4.4 beschriebenen) Darstellungen gewählt, um einerseits tatsächlich alle Patienten der beiden Gruppen zu vergleichen, andererseits aber auch etwaige iatrogene „Verfälschungen“ durch die bereits erfolgte Reintubationen in der Fallgruppe zu demaskieren.

So wurde bei der Interpretation der (Be-)Atmungsparameter und des Gasaustausches das Augenmerk auf die Darstellung gelegt, in der alle bereits reintubierten Patienten ausgeschlossen waren. Damit einher geht allerdings auch eine Abnahme der Anzahl der betrachteten Patienten im Verlauf des Untersuchungszeitraums. Für die weiteren Parameter (siehe 5.2.5 und 5.2.6) wurde die Darstellung mit allen Patienten der jeweiligen Gruppe bevorzugt.

Beim Vergleich der Atemfrequenzen zwischen den Gruppen (Abbildung 14) fällt auf, dass ausgehend von annähernd gleichen Werten am Vortag der Extubation die Fallgruppe bis d₂ zunehmend erhöhte Atemfrequenzen aufweist. Dies ist als (nicht signifikanter) Trend bereits an d₀ (also noch vor Extubation) der Fall und erreicht an d₁ den größten und einzig signifikanten Unterschied. In der Fallgruppe bestehen hier tachypnoeische Frequenzen bis über 25/Minute. Am letzten Tag im untersuchten Zeitraum (d₃) ist je Gruppe nur noch ein Patient verblieben. In der Kontrollgruppe findet sich im gesamten Zeitraum lediglich ein positiver Trend zu leicht erhöhten Atemfrequenzen.

In der Subgruppen-Darstellung der Fallgruppe (Abbildung 15) wird ersichtlich, dass der Anstieg in den Atemfrequenzen gleichermaßen bei den früh wie spät Reintubierten auftritt, der Trend allerdings nur bei den spät Reintubierten bereits vor Extubation zwischen d₁ und d₀ signifikant ist, während die früh reintubierten Patienten hier keine Zunahme der Atemfrequenz zeigen. Der einzig signifikante Unterschied zwischen den Subgruppen an d₂ ist wohl schon alleine auf die zu diesem Zeitpunkt bei allen früh Reintubierten erfolgte Intubation und kontrollierte maschinelle Beatmung zurückzuführen. Dies kann auch aus den verschiedenen Werten der Fallgruppe in den unterschiedlichen Darstellungen (mit bzw. ohne Ausschluss der Reintubierten, vgl. Abbildung 13 und Abbildung 14) geschlossen werden.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass - ähnlich wie bei den zuvor genannten Parametern - aus dem Verlauf der Atemfrequenz zwar nicht der Erfolg oder Misserfolg der Extubation vorhergesagt werden kann, allerdings kann aus dem Verlauf möglicherweise frühzeitig auf eine notwendige Reintubation geschlossen werden.

Wird der Verlauf des CO₂-Partialdrucks im gleichen Zeitraum betrachtet, so fällt in beiden Gruppen ein zunehmender Abfall bis auf minimale Werte um 30 mmHg an d₂ auf, welcher sich anschließend wieder zu normalisieren scheint. Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen bestehen bei Ausschluss der Reintubierten allerdings zu keinem Zeitpunkt.

Der einzig signifikante Unterschied der pCO₂-Werte ist in der Darstellung ohne Ausschluss der Reintubierten (Abbildung 18) an d₃ zu finden. Bei der Analyse der Subgruppen (Abbildung 21) liegen einzig an d₂ signifikant verschiedene Werte vor. In beiden Fällen ist dies am ehesten der bereits erfolgten Reintubation der meisten Patienten der Fallgruppe bzw. aller Patienten der Subgruppe mit früher Reintubation zuzuschreiben, wo durch die kontrollierte mechanische Beatmung Normokapnie erreicht wird, während die gesamte Kontrollgruppe bzw. ein Teil der spät reintubierten Patienten zum entsprechenden Zeitpunkt spontan atmend und (mild) hypokapnisch waren.

Zum Abschluss der Betrachtung des Gasaustausches soll dem Verlauf des Oxygenierungsindex Aufmerksamkeit geschenkt werden. Vergleicht man die Absolutwerte zu den einzelnen Untersuchungszeitpunkten, so finden sich (nach Ausschluss der reintubierten Patienten) keine signifikanten Unterschiede. Dennoch fällt die unterschiedliche Dynamik zwischen dem Extubations- (d₀) und dem Folgetag (d₁) auf. Während die erfolgreich extubierten Patienten in diesem (wie auch im gesamten Untersuchungs-) Zeitraum ohne nennenswerte Schwankung stagnieren, ist in der Fallgruppe ein Abfall des Oxygenierungsquotienten um über 20% (322 bzw. 256 mmHg) zu verzeichnen (vgl. Abbildung 17).

Der unterschiedlichen Verlauf und der signifikante Unterschied zum Zeitpunkt d₃ bei der Darstellung der Sub-Gruppen der früh bzw. spät reintubierten Patienten (Abbildung 20) sind kausal wohl - wie schon zuvor bei der Betrachtung des CO₂-Partialdrucks - der durchgeführten Reintubation bei den früh Reintubierten zuzuschreiben.

Ausnahmsweise soll für den Oxygenierungsquotienten auch die Darstellung aller Patienten der Fall- und Kontrollgruppe (vgl. Abbildung 16) miteinbezogen werden, wo nicht nur zwischen verschiedenen Zeitpunkten innerhalb einer Gruppe, sondern an d₁ (und d₃) auch zwischen den beiden Gruppen signifikante Unterschiede bestehen. Da der einzige Unterschied hier im Ausschluss der reintubierten Patienten und damit geringerer Gruppengröße besteht, liegt die Annahme nahe, dass die Signifikanz bzw. Nicht-Signifikanz lediglich in der Gruppengröße begründet liegt, da eine zusätzliche

Verschlechterung des Oxygenierungsindex durch die Reintubation aus pathophysiologischen Überlegungen widersinnig wäre.

Die Zusammenschau dieser drei Messgrößen der Atemmechanik bzw. des Gasaustausches (Atemfrequenz, $p\text{CO}_2$ und Oxygenierungsquotient) kann (patho-)physiologisch erklärt werden: ausgehend von normwertigen Verhältnissen zum Zeitpunkt der Extubation, kommt es in beiden Gruppen anschließend zu einer (milden) Hypokapnie und Tachypnoe (Hyperventilation). Die erfolgreich extubierten Patienten kompensieren damit erfolgreich den Wegfall von PEEP und Druckunterstützung, während sich bei den fehlgeschlagenen Extubationen bereits an d_1 eine mögliche respiratorische Insuffizienz bzw. Erschöpfung abzeichnet, da es trotz signifikant höheren Atemfrequenzen zu vergleichbaren $p\text{CO}_2$ -Werten und einem Abfall des Oxygenierungsquotienten kommt.

So kann aus diesem Verlauf - zwar kein Prädiktor für eine erfolgreiche Extubation - allerdings ein möglicher Hinweis auf eine erforderlichen Reintubation abgeleitet werden.

Wie fatal die Konsequenzen einer verzögerten Reintubation sein können, beschrieben Eppstein und Kollegen bereits 1998 [9]. Sie zeigten anhand von 74 Patienten die innerhalb von 72 Stunden reintubiert werden mussten, dass eine größere Latenz zwischen Extubation und notwendiger Reintubation mit höherer Mortalität assoziiert ist. Dieser Zusammenhang bzgl. der Mortalität konnte im Rahmen der hier durchgeführten Subgruppen-Analyse mit insgesamt nur 25 Patienten jedoch nicht bestätigt werden.

5.2.4 Nicht-invasive Beatmung nach Extubation

Bezüglich der Anwendung von nicht-invasiver Beatmung (NIV) nach Extubation wird klar ersichtlich, dass es in der Fallgruppe zu einer signifikant höheren Anwendungsquote kam (88% vs. 28%, vgl. Tabelle 9). Dieser sehr hohe Anteil in der Gruppe mit fehlgeschlagener Extubation besteht gleichermaßen in beiden Subgruppen (Tabelle 10). Diese Tatsache ist umso wichtiger, als bei der Anwendung von NIV klar zwischen der Prävention und der Behandlung des Extubationsversagens unterschieden werden muss [14], um eine notwendige Reintubation nicht durch ein nicht-invasives Beatmungsverfahren zu verzögern. Dies unterstreichen die Literaturdaten: Fraglos erreicht die NIV viele günstige physiologische [25], für bestimmte Patienten (z.B. mit COPD) auch nachgewiesene outcome-relevante Effekte [37]. Auf der anderen Seite konnten mehrere Studien zeigen, dass durch die Anwendung der NIV die Notwendigkeit einer Reintubation nicht verhindert wird. Möglicherweise verzögert die NIV aber die Indikationsstellung zur Reintubation, was in einer gesteigerten Mortalität resultieren kann [11, 24, 36].

Der signifikant höhere Anteil an NIV in der Fallgruppe mag zunächst den Verdacht nahelegen, dass dies auch bei den hier untersuchten Patienten der Fall war. Dagegen spricht jedoch die gleichermaßen hohe NIV-Quote in den Subgruppe der früh- und spät reintubierten Patienten. Außerdem fanden die Reintubationen gleichmäßig verteilt über den Extubationstag und die drei folgenden Tage statt (vgl. Abbildung 4).

Einschränkend muss hinzugefügt werden, dass in dieser Studie die Anwendung von NIV nicht gezielt Gegenstand der Untersuchung war.

5.2.5 Inflammation: CRP und Leukozytenzahl

An dieser Stelle sei nochmals erwähnt, dass bei der Diskussion der nun folgenden Parameter das Hauptaugenmerk beim Vergleich von Fall- und Kontrollgruppe auf die Darstellung aller Patienten (also ohne Ausschluss der bereits Reintubierten, vgl. 4.4) gelegt wurde.

Das C-reaktive Protein ist mittlerweile, neben der Leukozytenzahl, als sensitiver, aber unspezifischer Entzündungsmarker nicht mehr aus der klinischen Routine-Labordiagnostik wegzudenken. Bei akuten Entzündungen kann seine Konzentration durch hepatozytäre Synthese im Rahmen der Akute-Phase-Reaktion in kurzer Zeit auf das 1000- bis 10000-fache seines Ausgangswerts ansteigen. Nach etwa 6 Stunden können bereits über die Norm erhöhte Konzentrationen gemessen werden, nach 24 bis 48 Stunden sind schließlich Höchstwerte erreicht. Seine Plasma-Halbwertszeit beträgt - unabhängig vom Krankheitsverlauf oder Patienten - etwa 19 Stunden [22]. Da es auch keiner zirkadianen Rhythmik unterliegt, kann aus der zu einem bestimmten Zeitpunkt gemessenen Serum-Konzentration direkt auf die aktuelle oder kurz zurückliegende Aktivität der Infektion bzw. Inflamationsreaktion (durch fortbestehende Neusynthese des CRP) geschlossen werden [13, 40, 51, 52]. Daher ist nicht allein ein Einzelwert von CRP, sondern vor allem sein kurzfristiger Verlauf (ab etwa 24 h) aussagekräftig [42].

In der vorliegenden Untersuchung fielen beim Vergleich der CRP Serum-Konzentrationen zwischen den Gruppen im Untersuchungszeitraum keine signifikanten Unterschiede auf. Dennoch lohnt sich ein genauerer Blick auf diesen zeitlichen Verlauf:

Ausgehend von in beiden Gruppen deutlich über den Referenzbereich ($\leq 0,5$ mg/dl) erhöhten Werten (13 bzw. 12 mg/dl) findet sich sowohl in der Fall- wie auch Kontrollgruppe ein signifikanter Abfall von d_{-1} zu d_0 (auf jeweils 10 mg/dl, vgl. Abbildung 22). Bei Betrachtung der Subgruppen (Abbildung 26) zeigt sich jedoch, dass dies ausgehend von signifikant verschiedenen Werten an d_{-1} geschieht. Der Negativtrend zwischen d_{-1} und d_0 ist in der Subgruppendarstellung nur für die Gruppe der früh reintubierten Patienten signifikant. Der weitere Verlauf der früh bzw. spät Reintubierten ist anschließend gegenläufig, so dass sich beide Subgruppen ab d_2 auf ähnliche Werte um 10 mg/dl angeglichen haben.

Anhand der in dieser Arbeit gewonnen Daten kann also keine prädiktive Aussagekraft der CRP-Konzentration bzw. deren Verlaufs auf den Erfolg oder Misserfolg der Extubation gewonnen werden. Die in beiden Gruppen deutlich erhöhten Werte ($\geq 10\text{mg/dl}$) liegen im Bereich der in der Literatur nach Trauma ($9\text{-}13,2\text{ mg/dl}$, [34]) bzw. größeren Operationen ($10,9\text{-}16,1\text{ mg/dl}$, [35]) genannten Größenordnung.

Die genauere Betrachtung der Fallgruppe im Rahmen der Subgruppen-Analyse mit früh und spät Reintubierten lässt jedoch vermuten, dass hier möglicherweise verschiedene Pathomechanismen zur Reintubation geführt haben: einerseits die früh reintubierten Patienten mit den vor Extubation deutlich höheren CRP-Konzentrationen, auf der anderen Seite die späten Reintubationen bei Patienten, deren CRP-Werte erst im Verlauf nach der Extubation einen positiven Trend zeigten und der Grund hierfür möglicherweise auch erst nach Extubation eingetreten ist, wenn man (wie oben geschildert) CRP-Spitzenkonzentrationen nach 24 bis 48 Stunden postuliert.

Als weitere Einschränkung muss sicherlich auch bedacht werden, dass mit möglicherweise im Untersuchungszeitraum stattgehabten Operationen, Interventionen, (neuen) Infektionen und unterschiedlichen antiinfektiven [41] bzw. -inflammatorischen [45] Therapien der Patienten weitere die CRP-Konzentration beeinflussende Faktoren bestehen. Gerade im Hinblick auf das untersuchte Patientenkollektiv (mit hohem Anteil an ungeplanten/notfallmäßigen Intensivaufnahmen im Rahmen chirurgischer Versorgung und etwa 25% traumatischer Vorgeschichte, vgl. Tabelle 3) sind Folgeeingriffe und Infektionen im Untersuchungszeitraum nicht unwahrscheinlich.

Außerdem muss noch einem weiteren Punkt Beachtung geschenkt werden: die Serum-Konzentration von CRP wurde als intensivmedizinischer Routine-Laborparameter täglich bestimmt, so dass eine zumindest unterbewusste Beeinflussung der Ärzte bei ihrer Entscheidung für oder gegen eine Extubation zum jeweiligen Zeitpunkt nicht unwahrscheinlich ist. Der signifikant negative Verlauf zwischen d_{-1} und d_0 - sowohl in der Fall- wie auch der Kontrollgruppe - kann jedenfalls einen vorsichtigen Anfangsverdacht begründen. Im Umkehrschluss wurden möglicherweise extubationsbereite Patienten mit steigenden CRP-Konzentrationen nicht extubiert, was sich jedoch anhand der hier vorliegenden Daten nicht überprüfen lässt. Meade und Kollegen beschrieben dieses Problem 2001 im Rahmen ihres Reviews zum Weaning analog für die Anwendung der Atemfrequenz und des RSBI [33]. Eine Verblindung der Untersucher gegenüber den aktuellen CRP-Werten der Patienten - als etablierte Routine-Laborparameter - erscheint aus ethischen Erwägungen nicht durchführbar.

Weiterhin wurde in der täglichen Routine-Labordiagnostik im Rahmen des Blutbildes auch die Leukozytenzahl bestimmt. Wenngleich sie durch die fortschreitende Verbreitung neuerer Entzündungsmarker wie CRP, Procalcitonin (PCT) oder Interleukin-6 (IL-6) zunehmend an Bedeutung

verliert, wurde sie als ebenso unspezifischer, aber dennoch häufig genutzter Entzündungsparameter (z.B. im Rahmen der konventionellen SIRS-Definition [1, 43]) hier mitausgewertet.

Im gesamten Untersuchungszeitraum bestanden zwischen den Gruppen keine signifikanten Unterschiede. Die Werte waren mit 10-17 G/l dauerhaft im hochnormalen bis leicht erhöhten Bereich. Der einzig signifikante Unterschied (nach Ausschluss der Reintubierten) an d_3 ist bei einer Fallzahl von $n=5$ zu diesem Zeitpunkt nicht aussagekräftig. Signifikante Unterschiede im Rahmen der Subgruppen-Analyse (wie beim CRP) bestehen hier keine.

Zusammenfassend muss festgestellt werden, dass aus den hier retrospektiv erhobenen CRP- bzw. Leukozytenwerten nicht auf den Erfolg oder Misserfolg der Extubation im Sinne der Fragestellung geschlossen werden kann. Ob und in wie weit dennoch ein Zusammenhang zwischen Entzündungsaktivität und dem Extubationserfolg besteht, müsste ggf. auch unter Einbeziehung weiterer Inflamationsparameter (z.B. IL-6 oder PCT [34]) als Maß für die Entzündungsaktivität und unter Mitbetrachtung der jeweiligen medikamentösen Therapien oder eventuell zwischenzeitlich erfolgter Operationen oder Interventionen des Patienten untersucht werden. Dass dies bei niedrigen durchschnittlichen Reintubations-Raten von 10-20% im Rahmen randomisierter kontrollierter Studien schwierig werden kann, beschrieben Thille et al. bereits 2013 [50].

5.2.6 Parameter des Sauerstoff-Transports

Zum Zeitpunkt der Extubation darf der Patient weder auf den künstlichen Atemweg noch die maschinelle Unterstützung (vgl. 1) angewiesen sein, muss also selbst eine suffiziente Oxygenierung (und Decarboxylierung) erreichen. Das Sauerstoffangebot im menschlichen Körper errechnet sich bekanntermaßen aus dem Herz-Zeit-Volumen und dem arteriellen Sauerstoffgehalt. Das Herz-Zeit-Volumen wird wesentlich von der Vorlast mitbestimmt.

$$\dot{D}_a O_2 = \dot{Q} \times C_a O_2$$

Formel 2: Systemisches Sauerstoffangebot $\dot{D}_a O_2$. \dot{Q} : Herzzeitvolumen, $C_a O_2$: arterieller Sauerstoffgehalt

Der arterielle Sauerstoffgehalt hängt neben der arteriellen Sauerstoffsättigung (und in untergeordnetem Maße vom Sauerstoff-Partialdruck) maßgeblich von der Hämoglobinkonzentration (Hb) ab.

$$C_a O_2 = [Hb] \times S_a O_2 \times 1,34 + P_a O_2 \times 0,0031$$

Formel 3: Arterieller Sauerstoffgehalt $C_a O_2$. [Hb]: Hämoglobin-Konzentration, $S_a O_2$: arterielle Sauerstoffsättigung, $P_a O_2$: arterieller Sauerstoff-Partialdruck

Daher soll im Folgenden dem Verlauf der Hb-Werte und der täglichen Flüssigkeits-Bilanz (als wichtiger Einflussfaktor auf die Vorlast) Aufmerksamkeit geschenkt werden.

Im hier vorliegenden Studienkollektiv zeigte sich, dass sich in beiden Gruppen deutlich anämische Werte, jedoch im Vergleich bei den erfolgreich extubierten Patienten zum Zeitpunkt d₁ signifikant höhere Hb-Werte bestanden als bei denen, die reintubiert werden mussten (9,0 bzw. 8,5 g/dl). Im weiteren Verlauf bis d₃ glichen sich die Werte beider Gruppen auf Werte um 9 g/dl an. Unter Mitbetrachtung der Hb-Verläufe der Subgruppen zeigt sich, dass dies vor allem durch den signifikanten Anstieg zwischen d₁ und d₃ in der Subgruppe der spät Reintubierten (8,4 bzw. 9,1 g/dl) geschieht.

Bei der Einordnung dieser Werte hilft ein Blick in die aktuellen Leitlinien zum Weaning [47] bzw. zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten [4]: basierend auf den Ergebnissen von Hébert und Kollegen von 1999 [19], empfiehlt die Bundesärztekammer in ihren Querschnitts-Leitlinien Hb-Zielwerte zwischen 7 und 9 g/dl für schwerkranke Patienten, die auf Intensivstationen überwacht und behandelt werden. Die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin konnte in ihrer Leitlinie zum prolongierten Weaning keinen Konsens für eine konservative oder liberale Transfusionsstrategie finden. Ausgehend von diesen Empfehlungen wird einerseits ersichtlich, dass beide Gruppen in jedem Fall nach den gültigen Leitlinien therapiert wurden - die Hb-Werte waren in beiden Gruppen und zu allen Zeitpunkten mindestens 8 g/dl. Andererseits legen die signifikant höheren Hb-Werte am Vortag der Extubation bei den erfolgreich Extubierten die Vermutung nahe, dass Risikopatienten im Rahmen des Weanings möglicherweise doch von höheren Hb-Werten profitieren. Vermutlich ist die Anwendung dieser „gefühlten Wahrheit“ auch der Hauptgrund für den signifikanten Hb-Anstieg der spät reintubierten Patienten: die Transfusionshäufigkeit wurde im Rahmen dieser Arbeit zwar nicht untersucht, aber möglicherweise kam es bei dieser Subgruppe mit drohender Reintubation nach der Extubation häufiger zur Transfusion von Erythrozytenkonzentraten - sei es aus klinischen Symptomen (z.B. Dyspnoe) oder physiologischen Transfusionstriggern (z.B. Tachykardie, ST-Strecken-Veränderungen, etc.).

Abschließend wurden noch die täglich bestimmten Flüssigkeitsbilanzen der Patienten verglichen. Frutos-Vivar und Kollegen konnten bereits 2006 zeigen, dass eine positive Flüssigkeitsbilanz in den 24 Stunden vor Extubation mit einem höheren Risiko an Extubationsversagen korreliert [12]. Im hier untersuchten Patientenkollektiv lag die tägliche Bilanz an d₀ um 500 ml. Anzumerken ist hierbei, dass bei der Berechnung der täglichen Bilanz die *Perspiratio insensibilis* (also der unbemerkte Wasserverlust über die Haut und Schleimhäute) nicht miteingerechnet wurde. Anderenfalls müssten alle Werte gleichermaßen um etwa 1000 ml niedriger angegeben werden [21]. In der zuvor genannten Studie werden keine detaillierten Angaben hierzu gemacht („*calculated as fluid input minus output over the 24-h period*“). Zudem bilden die Bilanzen nicht 1:1 Änderungen im Füllungsstatus des Gefäßsystems ab, da hier natürlich kontinuierlich ein bidirektionaler Austausch

mit den anderen Kompartimenten des Körpers erfolgt, der in der vorliegenden Arbeit nicht gültig abgeschätzt werden kann.

Beim Vergleich der beiden Gruppen, sowie auch der Subgruppen zeigte sich einzig nach Extubation an d_3 ein signifikanter Unterschied zwischen Fall- und Kontrollgruppe (646 bzw. -701 ml, $p < 0,001$). Dies kann - wie auch der „Knick“ zwischen d_0 und d_1 - am wahrscheinlichsten mit dem Wegfall des PEEP im Rahmen der maschinellen Beatmung erklärt werden.

Im Rahmen einer Studie zur Beatmung bei akut dekompenzierter Herzinsuffizienz [7] konnte beispielsweise gezeigt werden, dass die maschinelle Beatmung mit PEEP die linksventrikuläre Vorlast senkt, was dort - neben der Verbesserung der Lungenfunktion und somit besserer Oxygenierung - kausal für den Erfolg dieser Therapie ist. Andererseits kann die Beatmung mit hohem PEEP (etwa im Rahmen der Therapie des ARDS) die Vorlast soweit senken, dass die gezielte Zuführung von Volumen zur hämodynamischen Stabilisierung notwendig wird. Ähnliche Erkenntnisse konnten auch im Tierversuch [27] gezeigt werden: unter maschineller Beatmung mit PEEP erhöht sich die links- (und rechts-) ventrikuläre Schlagvolumenvarianz (SVV), die unter anderem als nützlicher Parameter zur intensivmedizinischen Steuerung des Volumenstatus beatmeter Patienten nach herzchirurgischen Eingriffen etabliert wurde [44].

Im Umkehrschluss kann angenommen werden, dass das Wegfallen von PEEP im Zuge der Extubation die Vorlast erhöht, was - suffiziente kardiale und renale Kompensationsmechanismen vorausgesetzt - in einer Negativbilanz resultiert. So ist dies für die Kontrollgruppe (518 bzw. -287 ml, vgl. Abbildung 30) und die spät Reintubierten (633 bzw. -507 ml, vgl. Abbildung 33) an d_1 der Fall, wohingegen zumindest Teile der jeweiligen Vergleichsgruppe zum entsprechenden Zeitpunkt bereits erneut maschinell beatmet sind. Werden die bereits Reintubierten ausgeschlossen, trifft dies für die Fallgruppe ebenso zu (472 bzw. -407 ml, vgl. Abbildung 31), der Abfall in der Kontrollgruppe (545 bzw. -35 ml) ist hier am ehesten aufgrund der geringeren Gruppengröße nicht signifikant.

6 Zusammenfassung

Die Extubation stellt einen entscheidenden Schritt im Behandlungsverlauf eines beatmeten Patienten dar. Trotz etablierter, vornehmlich atemmechanisch basierter Extubationskriterien sind Reintubationen in über 10% der Fälle erforderlich und mit ungünstigen Konsequenzen hinsichtlich Morbidität und Mortalität verbunden. Daher ist eine Verbesserung der Vorhersagekraft hinsichtlich einer erfolgreichen Extubation klinisch äußerst wünschenswert. Einen Beitrag könnte die Bewertung der systemischen Entzündungsaktivität zum Extubationszeitpunkt liefern. Daher wurden in der vorliegenden Arbeit die folgenden Fragen untersucht:

- Gibt es einen Zusammenhang zwischen der Entzündungsaktivität und dem Erfolg der Extubation?
- Kann ein derartiger möglicher Zusammenhang als Prädiktor einer erfolgreichen Extubation dienen?

Hierzu wurden retrospektiv ausgehend von 185 Patienten, die mindestens drei Tage beatmet waren, die 25 Patienten identifiziert, die binnen drei Tagen nach der primären Extubation reintubiert werden mussten (Fallgruppe). Diesen wurden in einer *Matched-Pairs-Analyse* 25 Patienten mit erfolgreicher primärer Extubation gegenübergestellt (Kontrollgruppe), die hinsichtlich Alter, Krankheitsschwere und Beatmungsdauer vergleichbar waren. Anhand dieser Paare wurden die Verläufe wichtiger Parameter der Beatmung bzw. Atemmechanik, des Gasaustausches, der Inflammation und des Sauerstoff-Transports im Zeitraum vom Extubationsvortag (d_{-1}) bis einschließlich des dritten Tages nach Extubation (d_3) untersucht.

Die Inzidenz der Reintubationen lag bei 13%. In der Fallgruppe zeigte sich ein deutlich schlechteres Outcome gegenüber der Kontrollgruppe (höhere kumulative Beatmungsdauer, höhere Verweildauer auf Intensivstation und höhere Krankenhaus-Mortalität).

Bei den Konzentrationen des C-reaktiven Proteins im Serum lagen zu keinem Zeitpunkt signifikante Unterschiede zwischen Fall- und Kontrollgruppe vor, womit eine Anwendung als zusätzlicher Extubationsprädiktor auf Basis der hier vorliegenden Daten nicht belegt werden kann und die oben genannten Fragen daher jeweils mit *Nein* beantwortet werden müssen.

In den hier vorliegenden Ergebnissen fiel mehrfach auf, dass die Dynamik von physiologischen und auch labormedizinischen Parametern wichtige Zusatzinformationen gegenüber den Einzelwerten erbringen kann: So lag der *rapid shallow breathing index* (RSBI, einer der am besten etablierten Extubationsprädiktoren) in beiden Gruppen am Extubationstag im Normbereich, ließ also *prima vista* kein Extubationsversagen erwarten. Allerdings war im Vergleich zum Vortag (d_{-1}) in der Fallgruppe

ein signifikanter Anstieg zu verzeichnen, während die Werte der Kontrollgruppe unverändert blieben. Ob diese Dynamik in die Vorhersage des Extubationserfolgs einbezogen werden sollte, müsste im Rahmen weiterer Untersuchungen geprüft werden.

Die Hämoglobin-Konzentration (als ein maßgeblicher Parameter des Sauerstofftransports) war am Vortag der Extubation (d_{-1}) in der Gruppe der erfolgreich extubierten Patienten signifikant höher als in der Gruppe mit notwendiger Reintubation. Im Rahmen des Weanings können Risikopatienten also möglicherweise von höheren Hämoglobin-Werten zum Zeitpunkt der Extubation profitieren.

Weitere Befunde dieser Arbeit nach erfolgter Extubation können unter Umständen als Prädiktoren einer erforderlichen Reintubation Anwendung finden: In der Fallgruppe herrschten am ersten Tag nach Extubation (d_1) signifikant höhere Atemfrequenzen als in der Kontrollgruppe. Außerdem fiel der Oxygenierungsquotient nach Horovitz in der Fallgruppe signifikant gegenüber dem Vortag (also dem Extubationstag d_0) um etwa 20% ab, wohingegen die Kontrollgruppe auf konstantem Niveau verblieb. Diese Ergebnisse können zu einer früh- bzw. rechtzeitigen Indikationsstellung zur Reintubation beitragen, zumal ein Zusammenhang zwischen einer kurzen Latenz bis zu einer erforderlichen Reintubation und einem besseren Outcome belegt ist.

7 Literaturverzeichnis

1. Anonymous (1992) American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Critical care medicine* 20:864-874
2. Asehnoune K, Seguin P, Lasocki S et al. (2017) Extubation Success Prediction in a Multicentric Cohort of Patients with Severe Brain Injury. *Anesthesiology* 127:338-346
3. Budweiser S, Baur T, Jorres RA et al. (2012) Predictors of successful decannulation using a tracheostomy retainer in patients with prolonged weaning and persisting respiratory failure. *Respiration; international review of thoracic diseases* 84:469-476
4. Bundesärztekammer (2014) Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten [Internet]. 4. überarbeitete und aktualisierte Auflage [abgerufen am 07.01.2018]. URL http://www.bundesaerztekammer.de/downloads/QLL_Haemotherapie_2014.pdf
5. Capdevila XJ, Perrigault PF, Perey PJ et al. (1995) Occlusion pressure and its ratio to maximum inspiratory pressure are useful predictors for successful extubation following T-piece weaning trial. *Chest* 108:482-489
6. Elmer J, Lee S, Rittenberger JC et al. (2015) Reintubation in critically ill patients: procedural complications and implications for care. *Critical care* 19:12
7. Engelmann L (2009) Bedeutung und Einsatz der Beatmung bei akut dekompenzierter Herzinsuffizienz. *Intensivmedizin und Notfallmedizin* 46:391-398
8. Epstein SK (2002) Decision to extubate. *Intensive care medicine* 28:535-546
9. Epstein SK, Ciubotaru RL (1998) Independent effects of etiology of failure and time to reintubation on outcome for patients failing extubation. *American journal of respiratory and critical care medicine* 158:489-493
10. Epstein SK, Ciubotaru RL, Wong JB (1997) Effect of failed extubation on the outcome of mechanical ventilation. *Chest* 112:186-192
11. Esteban A, Frutos-Vivar F, Ferguson ND et al. (2004) Noninvasive positive-pressure ventilation for respiratory failure after extubation. *The New England journal of medicine* 350:2452-2460
12. Frutos-Vivar F, Ferguson ND, Esteban A et al. (2006) Risk factors for extubation failure in patients following a successful spontaneous breathing trial. *Chest* 130:1664-1671
13. Gabay C, Kushner I (1999) Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *The New England journal of medicine* 340:448-454
14. Glossop AJ, Shephard N, Bryden DC et al. (2012) Non-invasive ventilation for weaning, avoiding reintubation after extubation and in the postoperative period: a meta-analysis. *British journal of anaesthesia* 109:305-314
15. Godinjak A, Iglica A, Rama A et al. (2016) Predictive value of SAPS II and APACHE II scoring systems for patient outcome in a medical intensive care unit. *Acta medica academica* 45:97-103
16. Goligher EC, Dres M, Fan E et al. (2018) Mechanical Ventilation-induced Diaphragm Atrophy Strongly Impacts Clinical Outcomes. *American journal of respiratory and critical care medicine* 197:204-213

17. Gulcher SS, Bruins NA, Kingma WP et al. (2016) Elevated C-reactive protein levels at ICU discharge as a predictor of ICU outcome: a retrospective cohort study. *Annals of intensive care* 6:5
18. He LP, Tang XY, Ling WH et al. (2010) Early C-reactive protein in the prediction of long-term outcomes after acute coronary syndromes: a meta-analysis of longitudinal studies. *Heart* 96:339-346
19. Hebert PC, Wells G, Blajchman MA et al. (1999) A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *The New England journal of medicine* 340:409-417
20. Ho KM, Lee KY, Dobb GJ et al. (2008) C-reactive protein concentration as a predictor of in-hospital mortality after ICU discharge: a prospective cohort study. *Intensive care medicine* 34:481-487
21. Jacob M, Chappell D, Hofmann-Kiefer K et al. (2007) [Determinants of insensible fluid loss. Perspiration, protein shift and endothelial glycocalyx]. *Anaesthesist* 56:747-758, 760-744
22. Kao PC, Shiesh SC, Wu TJ (2006) Serum C-reactive protein as a marker for wellness assessment. *Annals of clinical and laboratory science* 36:163-169
23. Karthika M, Al Enezi FA, Pillai LV et al. (2016) Rapid shallow breathing index. *Annals of thoracic medicine* 11:167-176
24. Keenan SP, Powers C, McCormack DG et al. (2002) Noninvasive positive-pressure ventilation for postextubation respiratory distress: a randomized controlled trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 287:3238-3244
25. Kilger E, Briegel J, Haller M et al. (1999) Effects of noninvasive positive pressure ventilatory support in non-COPD patients with acute respiratory insufficiency after early extubation. *Intensive care medicine* 25:1374-1380
26. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP et al. (1985) APACHE II: a severity of disease classification system. *Critical care medicine* 13:818-829
27. Kubitz JC, Annecke T, Kemming GI et al. (2006) The influence of positive end-expiratory pressure on stroke volume variation and central blood volume during open and closed chest conditions. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 30:90-95
28. Lai CC, Chen CM, Chiang SR et al. (2016) Establishing predictors for successfully planned endotracheal extubation. *Medicine* 95:e4852
29. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F (1993) A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 270:2957-2963
30. Le Gall JR, Neumann A, Hemery F et al. (2005) Mortality prediction using SAPS II: an update for French intensive care units. *Critical care* 9:R645-652
31. Livingston BM, Mackirdy FN, Howie JC et al. (2000) Assessment of the performance of five intensive care scoring models within a large Scottish database. *Critical care medicine* 28:1820-1827
32. Lobo SM, Lobo FR, Bota DP et al. (2003) C-reactive protein levels correlate with mortality and organ failure in critically ill patients. *Chest* 123:2043-2049
33. Meade M, Guyatt G, Cook D et al. (2001) Predicting success in weaning from mechanical ventilation. *Chest* 120:400S-424S

34. Meisner M, Adina H, Schmidt J (2006) Correlation of procalcitonin and C-reactive protein to inflammation, complications, and outcome during the intensive care unit course of multiple-trauma patients. *Critical care* 10:R1
35. Meisner M, Tschaikowsky K, Hutzler A et al. (1998) Postoperative plasma concentrations of procalcitonin after different types of surgery. *Intensive care medicine* 24:680-684
36. Moretti M, Cilione C, Tampieri A et al. (2000) Incidence and causes of non-invasive mechanical ventilation failure after initial success. *Thorax* 55:819-825
37. Nava S, Ambrosino N, Clini E et al. (1998) Noninvasive mechanical ventilation in the weaning of patients with respiratory failure due to chronic obstructive pulmonary disease. A randomized, controlled trial. *Annals of internal medicine* 128:721-728
38. Nemer SN, Barbas CS (2011) Predictive parameters for weaning from mechanical ventilation. *Jornal brasileiro de pneumologia : publicacao oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia* 37:669-679
39. Nemer SN, Barbas CS, Caldeira JB et al. (2009) A new integrative weaning index of discontinuation from mechanical ventilation. *Critical care* 13:R152
40. Pepys MB, Hirschfield GM (2003) C-reactive protein: a critical update. *The Journal of clinical investigation* 111:1805-1812
41. Pova P, Coelho L, Almeida E et al. (2005) C-reactive protein as a marker of infection in critically ill patients. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 11:101-108
42. Pova P, Teixeira-Pinto AM, Carneiro AH et al. (2011) C-reactive protein, an early marker of community-acquired sepsis resolution: a multi-center prospective observational study. *Critical care* 15:R169
43. Reinhart K, Brunkhorst FM, Bone H-G et al. (2010) Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge der Sepsis. *Der Anaesthesist* 59:347-370
44. Reuter DA, Felbinger TW, Schmidt C et al. (2002) Stroke volume variations for assessment of cardiac responsiveness to volume loading in mechanically ventilated patients after cardiac surgery. *Intensive care medicine* 28:392-398
45. Rinaldi S, Adembri C, Grechi S et al. (2006) Low-dose hydrocortisone during severe sepsis: effects on microalbuminuria. *Critical care medicine* 34:2334-2339
46. Schoenfeld DA, Bernard GR, Network A (2002) Statistical evaluation of ventilator-free days as an efficacy measure in clinical trials of treatments for acute respiratory distress syndrome. *Critical care medicine* 30:1772-1777
47. Schonhofer B, Geiseler J, Dellweg D et al. (2014) [Prolonged weaning: S2k-guideline published by the German Respiratory Society]. *Pneumologie* 68:19-75
48. Thille AW, Boissier F, Ben Ghezala H et al. (2015) Risk factors for and prediction by caregivers of extubation failure in ICU patients: a prospective study. *Critical care medicine* 43:613-620
49. Thille AW, Harrois A, Schortgen F et al. (2011) Outcomes of extubation failure in medical intensive care unit patients. *Critical care medicine* 39:2612-2618
50. Thille AW, Richard JC, Brochard L (2013) The decision to extubate in the intensive care unit. *American journal of respiratory and critical care medicine* 187:1294-1302
51. Vigushin DM, Pepys MB, Hawkins PN (1993) Metabolic and scintigraphic studies of radioiodinated human C-reactive protein in health and disease. *The Journal of clinical investigation* 91:1351-1357

52. Volanakis JE (2001) Human C-reactive protein: expression, structure, and function. *Molecular immunology* 38:189-197
53. Yang KL, Tobin MJ (1991) A prospective study of indexes predicting the outcome of trials of weaning from mechanical ventilation. *The New England journal of medicine* 324:1445-1450
54. Zhang B, Qin YZ (2014) Comparison of pressure support ventilation and T-piece in determining rapid shallow breathing index in spontaneous breathing trials. *The American journal of the medical sciences* 348:300-305

8 Anhang

Danksagung

Zum Abschluss will ich mich bei allen Personen bedanken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. med. Bernhard Zwißler, Direktor der Klinik für Anaesthesiologie, für die Überlassung des Themas, seine Unterstützung bei der Fertigstellung dieser Arbeit, sowie für die Möglichkeit, an seiner Klinik zu promovieren.

Ganz besonders danken möchte ich außerdem Herrn Dr. med. Ludwig Ney, dem Betreuer und Mitinitiator dieser Arbeit, für die ausgezeichnete fachliche wie menschliche Zusammenarbeit, seine stetige Unterstützung bei allen aufgetretenen Fragen und Problemen, sowie für die intensive Förderung des Fortschritts dieser Arbeit zu jedem Zeitpunkt.

Größter Dank gilt abschließend meinen Eltern für ihre verständnisvolle und bedingungslose Unterstützung während meines Studiums und dieser Promotion.

Eidesstattliche Versicherung

Albrecht, Sebastian

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Entzündungsaktivität als Prädiktor einer erfolgreichen Extubation?

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 18.10.2018

Ort, Datum

Sebastian Albrecht

Unterschrift Doktorandin/Doktorand